

Travail du Laboratoire de Microbiologie
de la Faculté de Médecine d'Alger.

Contribution à l'étude
des
A N T I V I R U S

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1934

par

GEORGES FABIANI

Ancien Interne des Hôpitaux

Préparateur de cours à la Faculté de Médecine

Né à Alger, le 11 juillet 1908

MEMBRES DU JURY :

MM. PINOY, Professeur de Microbiologie et Cryptogamie	} Président Juges
COSTANTINI, Professeur de Clinique chirurgicale	
AUBRY, Professeur de Clinique médicale	
BENHAMOU, Agrégé (Médecine)	

Contribution à l'étude
des antivirus

Travail du Laboratoire de Microbiologie
de la Faculté de Médecine d'Alger.

Contribution à l'étude
des
ANTIVIRUS

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1934

par

GEORGES FABIANI

Ancien Interne des Hôpitaux
Préparateur de cours à la Faculté de Médecine
Né à Alger, le 11 juillet 1908

MEMBRES DU JURY :

MM. PINOY, Professeur de Microbiologie et Cryptogamie	} Président
COSTANTINI, Professeur de Clinique chirurgicale	
AUBRY, Professeur de Clinique médicale	
BENHAMOU, Agrégé (Médecine)	

Juges

A LA MEMOIRE DE MON PERE.

A MA MERE.

A MA FAMILLE.

A TOUS CEUX QUE J'AIME.

A M. le Professeur PINOY.

A M. le Professeur COSTANTINI.

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine, des Hôpitaux
et de l'Institut Pasteur.

En particulier, à MM. les Professeurs LEBLANC, AUBRY,
COURRIER, HERMANN, LEBON, LOMBARD, RAYNAUD,
BENHAMOU, MONTPELLIER.

A MM. les Docteurs Et. SERGENT, LAPORTE, DERRIEU,
GOINARD, SABADINI, R.-M. MARILL.

Introduction

Besredka a décrit sous le nom d'**antivirus** des substances d'origine microbienne susceptibles de conférer une immunité spécifique, et douées d'un pouvoir inhibiteur sur la croissance du microbe qui a servi à préparer cet antivirus.

Pratiquement, un antivirus est un milieu de culture dans lequel un microbe a cultivé pendant quelque temps, et dont on a enlevé les corps microbiens qu'il contenait. Ce liquide limpide exerce une double action antagoniste sur le microbe qui s'y est déjà développé : il ne permet plus la croissance du microbe ; en applications locales, chez l'homme ou chez les animaux, il protège spécifiquement contre une inoculation virulente.

Les antivirus sont donc définis par leur double propriété :

- pouvoir inhibiteur in vitro,
- pouvoir immunisant in vivo.

Besredka n'accorde qu'une importance secondaire à l'action inhibitrice des antivirus. Mais à notre avis l'inhibition est une condition qui doit être exigée d'un filtrat pour que l'on puisse lui appliquer le nom d'antivirus. C'est en effet la seule manière de distinguer un antivirus d'un filtrat de culture récente, d'un lysat bactériophagique ou de tel autre produit microbien qui possèdent également une action immunisante. Ou alors, il faut soutenir, comme le fait Besredka, que toutes ces substances renferment un antivirus ; c'est une hypothèse que nous discuterons plus loin, mais que nous rejetons dès maintenant.

On ne peut donc donner le nom d'antivirus qu'à un milieu de culture répondant au double critère d'immunité et d'inhibition.

Pratiquement, les expressions **bouillon-vaccin**, **bouillon-filtrat** sont synonymes du terme d'antivirus. Il en est de même du mot de « kolysine » proposé par Regard.

Ces définitions montrent l'importance des antivirus en bactériologie : en plus de l'intérêt propre de leur étude, ils permettent de grouper de nombreuses notions éparses et depuis longtemps connues. C'est, en effet, Pasteur qui, le premier, a signalé, lors de l'étude du choléra des Poules, qu'un milieu de culture pouvait devenir réfractaire à son propre microbe.

Les antivirus rentrent dans le cadre des milieux vaccinés ; ils ne sont qu'une des manifestations des phénomènes d'antibiose.

Des travaux fort nombreux et très consciencieux ont été consacrés à cette question et n'ont pu la résoudre (1). La difficulté vient de la nature même de ce problème ; résultante de la vie d'un microbe, il n'y a pas **un** mais **des** antivirus. La multiplicité des espèces microbiennes, l'existence, au sein de chacune d'elles, de races ayant des propriétés biochimiques, pathogènes et antigéniques très diverses, les réactions variées de chaque organisme, apportent des obstacles presque insurmontables à une classification simple et à l'établissement de lois générales.

En un pareil sujet, il importe d'abord de grouper les notions connues, de les contrôler, de vérifier les hypothèses qui en sont issues, en n'oubliant pas que ce ne sont que des hypothèses, fort élégantes parfois, d'autres fois utiles, mais qui ne valent pas une démonstration.

Dans ces questions d'immunité et de vaccination, les raisonnements par analogie ont prévalu plus qu'ailleurs. Ce n'est pas tout de faire des recherches expérimentales, il faut encore en tirer des conclusions qui ne dépassent pas les données de l'expérience.

Ce travail est surtout une revue critique, mais nous avons aussi essayé de compléter sur certains points nos connaissances. Enfin, il nous a été parfois possible de concilier des théories qui paraissaient irréductibles, en montrant que la complexité des phénomènes est telle que les opinions les plus contradictoires renferment chacune une part de vérité.

Une pareille mise au point, en montrant toutes les inconcues du sujet, indique les voies dans lesquelles les recherches peuvent s'engager.

(1) Les travaux d'ensemble les plus importants à consulter sont les 2 livres de Besredka, un mémoire de Zoeller (1925), une conférence de Renaux (1934) et les travaux de Ninni et Molinari.

Le plan de notre travail sera le suivant :

1^{re} Partie. — La théorie de Besredka sur les antivirüs.

2^e Partie. — Les propriétés générales des antivirüs.

1. Préparation.
2. Propriétés in vitro.
3. Propriétés in vivo. L'immunité.
4. Nature des antivirüs.
5. Rapports avec les autres produits de lyse microbienne.
6. Rapports avec les milieux vaccinés solides.

3^e Partie. — Etude de quelques antivirüs en particulier.

4^e Partie. — Applications.

1. Application à la technique bactériologique.
2. Applications thérapeutiques.

Conclusion.

PREMIERE PARTIE

La théorie de Besredka sur les antivirus

PREMIERE PARTIE

La théorie de Besredka sur les antivirus

Au début d'une étude sur les antivirus, il est indispensable de donner un exposé général des idées de Besredka. C'est en effet, ce savant qui leur a donné ce nom (1), et surtout c'est lui qui, le premier, a étudié méthodiquement leurs propriétés, leurs applications thérapeutiques et qui a inspiré et dirigé les travaux de ses nombreux collaborateurs. De plus, il a donné des études d'ensemble dans lesquelles il a groupé la plupart des recherches qui avaient été faites sur les antivirus. Il a ainsi bâti tout un corps de doctrine, ingénieux et séduisant, qui complète sa théorie de l'immunité locale.

Besredka a décrit, en 1923, sous le nom d'antivirus des substances d'origine microbienne susceptibles de vacciner localement l'organisme, sans le concours d'anticorps. Ces substances, qui sont libérées par les corps microbiens, présentent la même affinité qu'eux et agissent sur les cellules réceptives ; il en résulte une immunité locale qui entraîne l'immunité de l'organisme tout entier.

Le point de départ de ces recherches fut une hypothèse sur l'atténuation des cultures microbiennes. On sait que beaucoup de microbes perdent rapidement leur virulence, surtout en milieu liquide, quand on laisse les cultures à l'étuve à 37°. L'explication habituelle par le vieillissement ou la mort des microbes n'a pas satisfait Besredka, qui s'est demandé si cette atténuation de la virulence n'était pas due à l'apparition dans les vieilles cultures d'une substance particulière susceptible d'en masquer la virulence. D'où l'idée de séparer le virus du milieu liquide par filtration. Besredka filtra une vieille cul-

(1) **Société de Biologie**, séance du 2 juin 1923.

ture de staphylocoques en bouillon ; il constata que la culture filtrée renferme une substance qui paralyse l'activité des staphylocoques. Cette action inhibitrice s'exerce aussi bien in vitro qu'in vivo : in vitro, le bouillon filtré s'oppose à la croissance du microbe ; et, chez l'être vivant, ce filtrat appliqué en pansements locaux a un pouvoir vaccinant au moins égal à celui d'une culture entière. Besredka en tira la conclusion suivante : « Il semble donc qu'il existe, à l'intérieur du staphylocoque, à côté d'un virus qui est sensible à la chaleur, qui est adhérent au corps du microbe et qui est responsable des lésions cutanées graves et, occasionnellement, de la mort, une autre substance atoxique, insensible à la chaleur, qui se détache facilement du corps du microbe et agit à la façon d'antagoniste. Issus du staphylocoque, virus et antivirüs sont strictement spécifiques, tous les deux possèdent une affinité élective pour l'appareil cutané ».

Cette substance diffuse facilement dans le milieu ambiant, tout au moins pour de nombreuses espèces microbiennes ; aussi la technique de préparation consiste-t-elle à séparer les corps microbiens d'une culture dans laquelle ils se sont développés pendant quelques semaines. Cette séparation peut être réalisée par filtration sur bougie, ou par centrifugation prolongée. Au lieu d'attendre cette autolyse spontanée, on peut aussi employer tous les procédés qui amèneront également une lyse microbienne, libérant ainsi l'antivirüs : culture dans le vide, lyse par le Tyrothrix Scaber, par le bactériophage. A côté des antivirüs que l'on peut obtenir à l'état dissous, il en existe d'autres que l'on n'a pas réussi à séparer des corps des microbes in vitro. Ils ne diffusent pas facilement et restent adhérents aux corps microbiens. Tel est le cas de l'antivirüs charbonneux ; les bactériidies ne libèrent ce dernier qu'au sein des tissus vivants, et, il est absorbé, à l'état naissant, par les cellules réceptives de la peau.

Pour la clarté de l'exposition, il convient d'étudier les caractères de ces antivirüs in vitro, puis in vivo.

IN VITRO

Cette substance résiste à une température élevée : on peut porter le filtrat à 120° pendant 20 minutes sans lui faire perdre ses propriétés.

L'antivirüs empêche le développement des microbes correspondants. Cette action inhibitrice est spécifique. Mais Besredka n'en fait qu'un caractère secondaire et il ajoute que, du fait qu'un microbe est incapable de se développer dans son antivirüs, il ne faut pas conclure qu'il n'existe dans la nature aucun autre microbe capable de se comporter de même, c'est-

à-dire de ne pas se développer dans ce bouillon-vaccin. Les antivirus se prêtent en général à la culture des microbes autres que celui avec lequel ils sont préparés ; quelquefois ils empêchent la croissance des microbes étrangers : l'action est alors non spécifique. Cette action inhibitrice n'est pas bactéricide : le microbeensemencé dans l'antivirus ne s'y développe pas, mais y reste vivant plusieurs mois.

Enfin, la spécificité et la personnalité de ces substances sont encore montrées par ce fait que les antivirus fixent l'alexine avec la même intensité que des émulsions microbiennes.

IN VIVO

Les antivirus jouent un rôle fondamental dans la lutte de l'organisme contre une infection. Ce sont eux qui sont à la base de l'immunité ; ce sont eux qui réalisent toute vaccination préventive ou curative, de même que toute l'immunsation passive. C'est dire là toute l'importance des antivirus au point de vue de la pathologie générale et de l'immunologie.

Les propriétés. — 1° La propriété essentielle des antivirus est leur action immunisante, préventive et curative. Injectés dans une région de l'organisme, ou appliqués en pansements, ils protègent cette région qui devient réfractaire à l'inoculation du microbe qui a servi à préparer cet antivirus. Besreska, dans ses expériences initiales, s'est servi d'un staphylocoque pathogène pour le cobaye, chez lequel l'inoculation sous-cutanée déterminait une large lésion escarriante, parfois mortelle. Il prépara des cobayes avec de l'antivirus staphylococcique, en injections intra-cutanées, ou en simples pansements appliqués sur la peau rasée. L'inoculation d'épreuve, faite un ou deux jours après, dans la région préparée, ne déterminait qu'une lésion limitée, superficielle, ou un simple abcès circonscrit d'évolution très rapide. Par contre, l'injection de filtrat sous la peau ne protégeait guère, et l'injection intrapéritonéale ne protégeait plus du tout contre une inoculation virulente pratiquée en un point du revêtement cutané. L'effet de la vaccination cutanée était particulièrement net quand on multipliait les points d'injection, quand on procédait à la « cuti-vaccination en nappe ». Besredka et de nombreux chercheurs ont répété ces expériences avec d'autres microbes, et, dans tous les cas, ils ont constaté que l'action des antivirus est immédiate et limitée aux cellules avec lesquelles ils entrent en contact. Cette immunité est localisée, et elle apparaît trop rapidement pour que l'on puisse admettre une participation des anticorps. Ces expériences étaient donc riches d'enseignement : elles ne confirmaient pas seulement les idées de

Besredka sur l'infection et l'immunité, elles prouvaient que des infections locales peuvent être prévenues et supprimées en traitant par le bouillon-vaccin l'organe principalement affecté, et cela en faisant abstraction des anticorps.

De nouvelles constatations expérimentales montrèrent alors les conséquences pratiques qui en résultaient. Employés dans des foyers d'infections localisées, les antiviruses ont une action curatrice très nette, provoquant un afflux leucocytaire, amenant la disparition de l'agent pathogène, hâtant l'heureuse évolution des lésions et accélérant la cicatrisation.

2° D'autres propriétés *in vivo* méritent d'être signalées :

— Les antiviruses ont la faculté d'exalter la phagocytose, et de donner le phénomène de Pfeiffer.

— Enfin leur action est spécifique. Cette affirmation n'a pas été sans soulever de nombreuses critiques, et certains auteurs ont déclaré que les pansements au bouillon ordinaire produisent le même effet que ceux préparés avec l'antivirus ; d'autres ont prétendu que tous les antiviruses microbiens se valent. Besredka a répondu à toutes ces objections en affirmant que la spécificité est rigoureuse.

Leur mécanisme. — Il importe donc de savoir par quel mécanisme agissent les antiviruses. Plusieurs hypothèses peuvent être discutées :

1° Leur fonction antigène : elle est secondaire. L'apparition de l'immunité dès le lendemain de l'injection vaccinante, le peu d'efficacité des injections à distance du foyer infectieux, excluent la participation des anticorps. D'ailleurs, Besredka n'a jamais constaté l'apparition d'anticorps dans le sérum des animaux protégés ;

2° L'action des antiviruses n'est pas due à un simple effet de protéinothérapie puisque, même chauffés à 100°, ils conservent leur pouvoir curatif.

3° Pour comprendre l'efficacité des antiviruses et leur mode d'action, il faut se reporter aux idées de Besredka sur l'immunité locale. Classiquement, toute infection est un conflit entre le virus pathogène d'une part, et l'organisme qui réagit, les agents de la lutte étant les phagocytes et les propriétés humorales schématisées sous le nom d'anticorps. D'après Besredka, il intervient, en outre, un quatrième élément : la cellule réceptive. Ce sont ces cellules qui sont sensibles à l'infection ; elles interviennent aussi dans la défense, mais, à l'encontre des globules blancs, elles ne réagissent que pour les germes auxquels elles sont sensibles. Pour chaque infection, la réceptivité de l'organisme n'est pas générale, mais élective : il y a un tissu qui est réceptif, sensible à cette

infection, et pour lequel l'agent microbien a un tropisme particulier. Ainsi le bacille d'Eberth, le vibrion cholérique et le bacille dysentérique ont une affinité particulière pour l'intestin. De même, le cobaye, qui est un animal « follement sensible » au charbon, n'a qu'une réceptivité exclusivement cutanée, et Besredka a pu dire qu'un cobaye écorché ne contracterait plus le charbon.

Quand ce tissu réceptif est protégé ou immunisé, l'organisme tout entier se trouve à l'abri de l'infection. C'est donc ce tissu seul qu'il importe de vacciner ; on a alors une immunisation générale par immunité locale. Cette immunité locale s'explique très simplement par la désensibilisation des cellules réceptives ; ce microorganisme pathogène n'est pas alors plus dangereux qu'un simple saprophyte et il est phagocyté par les leucocytes. Dans cette immunité purement tissulaire, les anticorps n'interviennent pas, ils ne sont que de simples témoins de l'infection antérieure, produits par la réaction de l'organisme aux albumines du stroma microbien.

Comment comprendre cette immunisation tissulaire ? L'antivirus, qui coexiste avec le virus dans le corps microbien, a la même affinité. Il se caractérise invariablement par le pouvoir d'agir sur la cellule réceptive d'une manière spécifique et directe, sans intermédiaire d'anticorps. La cellule réceptive absorbe cet antivirus, elle est saturée par lui, et elle devient alors indifférente au virus. L'antivirus exerce donc une action sur le virus, non pas directement, à la manière d'une antitoxine ou d'un anticorps, mais indirectement, en rendant les cellules réceptives moins avides de virus.

Dans un foyer infectieux localisé, les microbes sont capturés par les globules blancs qui les phagocytent. La digestion du stroma protéique des microbes engendrera les anticorps, mais, la conséquence la plus importante de la dislocation des corps microbiens est la mise en liberté de l'antivirus qui est enfermé dans le microbe. L'antivirus libre exerce son action dans deux sens : il s'oppose à la pullulation des germes dans le milieu infecté, il renforce la résistance des tissus avoisinants en insensibilisant les cellules réceptives saines. Dans cette double modalité l'antivirus est l'antagoniste du virus. Le pouvoir pathogène des microbes ne trouvant plus à s'exercer, ceux-ci sont complètement inoffensifs et ils sont aisément phagocytés. On doit donc distinguer les phagocytes locaux, cellules fixes, cellules réceptives, qui se vaccinent, et les phagocytes mobiles qui, détruisant les microbes, produisent le vaccin à partir d'eux et le rendent assimilables.

Donc quand on veut agir contre une infection, soit préventivement, soit curativement, on comprend que le but à atteindre soit toujours le même : préserver les cellules réceptives

contre l'infection. La vaccinothérapie ne diffère donc en rien de la vaccination préventive, puisqu'elle doit protéger l'intégrité des cellules réceptives voisines des cellules malades. On comprend alors très bien comment agissent les antivirus, provenant de cultures filtrées, et employés dans un but thérapeutique : préventivement, ils désensibilisent toutes les cellules réceptives en les saturant ; ajoutés à un foyer infectieux, ils renforcent les antivirus déjà libérés par la phagocytose. On a l'habitude, pour la vaccinothérapie, d'employer la voie sous-cutanée, mais les résultats obtenus sont très inégaux : cela n'est pas étonnant, car on a réalisé ainsi, malgré tout, une antivirusthérapie locale, mais d'une façon très indirecte. En effet, les antivirus, présents dans le vaccin microbien, passent du tissu cellulaire sous-cutané dans la circulation générale, et de là, grâce à leur tropisme particulier, ils gagnent les cellules réceptives. Il aurait donc été préférable d'employer la vaccination locale.

Enfin, les antivirus interviennent dans la production de l'immunité passive. Quand l'affinité des cellules réceptives est saturée, les antivirus circulent librement dans le sang, à côté des anticorps normaux. Si ce sérum est injecté à un animal, les antivirus se dirigent vers les cellules réceptives qu'ils vaccinent. Par cette théorie, on peut aussi expliquer les différences de temps qui séparent la vaccination active, toujours longue à s'établir parce qu'elle nécessite la désintégration des corps microbiens, et la vaccination passive, qui est immédiate, parce que l'antivirus est mis d'emblée à la disposition des cellules sensibles.

DEUXIEME PARTIE

Propriétés générales des antivirus

CHAPITRE I

Préparation

Les antivirus sont les produits obtenus par croissance d'un microbe dans un milieu de culture liquide. Après un temps plus ou moins long, le milieu ne permet plus le développement de cette bactérie.

Aussi la technique à suivre pour préparer l'antivirus est-elle relativement simple : il faut faire cultiver le microbe un certain temps dans un milieu de culture, puis séparer les corps microbiens. C'est le liquide ainsi obtenu qu'on désigne sous le nom d'antivirus, de bouillon-vaccin, de filtrat-vaccin.

On étudiera donc :

- les microbes,
- les milieux de culture,
- le temps,
- les procédés employés pour supprimer les microbes,
- certaines techniques particulières.

I. LES MICROBES.

La production d'antivirus par un microbe est un fait général, c'est-à-dire que presque tous les microbes vaccinent le milieu contre eux-mêmes et donnent un certain pouvoir vaccinant au bouillon dans lequel ils se sont développés.

La condition essentielle requise pour que le microbe puisse déterminer la production d'un antivirus, c'est son développement en milieu de culture. On n'a jamais pu préparer d'antivirus pour le bacille de la lèpre, ni pour le tréponème, qui ne vivent pas en dehors de l'organisme. On ne connaît pas non plus d'antivirus produits par les ultravirus, qui ne se développent qu'en culture de tissus.

Certaines races, au sein d'une même espèce microbienne, semblent vacciner le milieu plus rapidement que d'autres, mais, jusqu'à présent, il n'a pas été possible de déterminer à l'avance la valeur d'un microbe au point de vue de son pouvoir vaccinant. Le seul critère qui soit à priori intéressant, semble être le pouvoir pathogène du germe. Jausion préconise, pour recruter les souches de staphylocoques, la recherche du pouvoir réducteur en milieu liquide au bleu de Loeffler. L'eau peptonée additionnée de 1/30 de bleu alcalin se décolore proportionnellement à la virulence du germe. On ne doit retenir que les cocci réducteurs. Jausion trouve que ce procédé est le plus commode pour apprécier la virulence.

Besredka soutient que tout microbe renferme son propre antivirüs. Ce n'est pas ici le lieu de discuter la nature de l'antivirüs, mais il faut remarquer que certains microbes ne vaccinent jamais leurs milieux de culture. La bactériodie charbonneuse ne fait jamais apparaître de pouvoir inhibiteur dans un bouillon, quel que soit le temps pendant lequel dure la culture.

Nous avons essayé d'obtenir un antivirüs contre le charbon :

1° Du bouillon est ensemencé. Séjour à l'étuve à 37°. Tous les quinze jours on filtre, puis on ensemence à nouveau. Après 4 mois, ce milieu se prête aussi bien au développement du bacille du charbon.

2° Nous avons alors employé l'eau peptonée dans l'espoir que ce milieu moins nutritif deviendrait rapidement réfractaire. Le résultat a été également négatif.

Il n'est donc pas possible de préparer un antivirüs pour le bacille de charbon. Besredka a également constaté ce fait, mais il affirme que le microbe ne libère son antivirüs qu'in vivo. Rovida et Schwartz n'ont obtenu ni effet inhibiteur, ni effet immunisant par croissance de ce microbe en bouillon.

II. LES MILIEUX DE CULTURE.

Tous les milieux de culture liquide conviennent, à la seule condition de permettre un certain développement microbien.

1° LES MILIEUX USUELS. Ils donnent, pour la majorité des microbes, d'excellents résultats : bouillon peptoné ordinaire, bouillon Martin, eau peptonée. Certains microbes plus exigeants demandent des milieux spéciaux : bouillon T, bouillon-ascite, bouillon-sérum, bouillon glyciné.

2° LES MILIEUX MINÉRAUX SYNTHÉTIQUES. Ils ne renferment pas de substances protéiques : l'azote est fourni par un ou plusieurs constituants du milieu (lactate d'ammoniaque, asparagine, etc.).

Tzekhnowitzer prétend que les milieux synthétiques ne conviennent pas, et que les substances protéiques sont indispensables.

En effet, Tzekhnowitzer, s'il n'a pu observer l'apparition du pouvoir inhibiteur en milieu minéral par croissance du colibacille, déclare qu'il ne peut obtenir un antivirüs, c'est-à-dire une propriété immunisant localement. Mais nous ferons remarquer qu'il ne cite aucune expérience à l'appui de son affirmation, et que le colibacille est un très mauvais microbe pour l'étude de l'immunité locale.

Contrairement à cette opinion, nous avons pu constater qu'il était possible d'obtenir un antivirüs en milieu minéral.

Le milieu employé a été le classique milieu d'Uschinsky (1). Les microbes employés ont été les suivants : *b. pyocyanique*, *proteus*, *paratyphique B*, *diphtérique* et le bacille de la pseudo-tuberculose des Rongeurs (*Malassez* et *Vignal*). Chaque microbe était ensemencé en milieu minéral. Après un mois de séjour à l'étuve à 37°, on filtre, puis on ensemence de nouveau, et on filtre une deuxième fois un mois après. C'est ce filtrat qui nous a servi.

L'étude de ces filtrats a montré que le milieu minéral dans lequel un microbe s'est développé, ne permet plus la croissance de ce microbe. Ces filtrats sont aussi doués du pouvoir de produire une certaine immunité locale et d'engendrer des anticorps.

On peut conclure que la croissance d'un microbe dans un milieu minéral vaccine le milieu contre cette bactérie, et lui confère un certain pouvoir immunisant, propriétés qui, lorsqu'elles existent dans un bouillon-filtrat, définissent l'antivirüs. Si l'on admet l'hypothèse de *Besredka*, on dira qu'il s'est produit un antivirüs dans ce milieu minéral. Ce fait présente un double intérêt : il facilite l'étude chimique des antivirüs ; d'autre part, il permet d'obtenir des antivirüs sans peptone, ce qui peut être utile, surtout pour l'injection intra-veineuse, au même titre que les vaccins microbiens sans peptone préparés par *Pinoy* et *Lantz*.

(1) Composition du milieu d'Uschinsky :

Eau	1.000 gr.
Glycérine	30 gr.
Chlorure de sodium.....	5 gr.
Chlorure de calcium	0 gr. 1
Sulfate de magnésie	0 gr. 2
Phosphate bipotassique	2 gr.
Lactate d'ammoniaque	6 gr.
Asparagine	3 gr.

III. LE TEMPS.

Il faut un certain temps pour que le milieu devienne réfractaire à la croissance du microbe. Ce temps n'est pas fixe : environ 2, 3 ou 4 semaines.

Ce délai varie selon différents facteurs : il est assez court avec les microbes très fragiles et très exigeants, pour lesquels le milieu devient très vite réfractaire (gonocoque), ou avec des microbes ayant des produits de sécrétion très actifs et très abondants (b. pyocyanique). Par contre, ce temps est beaucoup plus long pour les bactéries dont la croissance est lente (bacille tuberculeux) ou qui, très peu exigeantes, se développent dans des conditions même très défectueuses (colibacilles).

Enfin, les filtrations raccourcissent ce délai. Un bouillon, filtré, et réensemencé à 2 reprises, est plus vite vacciné qu'un bouillon ensemencé le même jour et abandonné à l'étuve. La raison en est simple : après la filtration, la culture microbienne repart.

IV. LES PROCÉDES EMPLOYÉS POUR SUPPRIMER LES MICROBES.

Un antivirus ne doit plus, par définition même, renfermer de corps microbiens. Ce serait alors un vaccin microbien et non plus un antivirus.

Pour cette raison, nous éliminons d'emblée tous les procédés qui consistent à stériliser par la chaleur ou par les antiseptiques. Dans l'action de pareils produits, on ne sait pas ce qui revient aux corps microbiens et aux substances en solution dans le bouillon.

Il reste alors 4 techniques :

- la filtration,
- la centrifugation,
- le collage,
- la bactériolyse.

A) LA FILTRATION :

C'est le procédé de choix. On a, pour des raisons purement théoriques, supposé que le filtre pouvait, par adsorption, retenir des substances actives, et diminuer ainsi la valeur du filtrat. Une expérience souvent répétée a montré que cette crainte était illusoire, et que les filtrats étaient véritablement efficaces.

La technique est simple : on emploie des bougies Chamberland L 3. Il faut suivre les conseils donnés par Hauduroy,

ce que l'on pourrait appeler la règle des « deux 30 » : ne pas dépasser une pression de 30 cm. de mercure et ne pas prolonger la filtration au-delà de 30 minutes.

Il convient de ne pas filtrer un bouillon trop trouble qui colmaterait vite les pores de la bougie. Le procédé qui nous paraît le meilleur pour éclaircir le bouillon est la centrifugation. Dans le cas du bacille pyocyanique, il suffit de filtrer la culture sur un simple filtre en papier pour obtenir un liquide limpide. On a préconisé aussi la filtration préalable du bouillon sur terre d'infusoires. Cette technique est commode car elle permet d'avoir des cultures parfaitement limpides, mais elle présente des inconvénients : elle est un peu longue et ne convient donc pas par temps chauds, car les microbes de l'air pousseraient très vite dans le liquide qui s'écoule ; et surtout elle nous semble appauvrir vraiment le bouillon en substances actives.

B) LA CENTRIFUGATION PROLONGEE (Zoeller).

Elle donne aussi d'excellents résultats : il suffit de prélever le liquide qui surnage, mais cette technique a l'inconvénient d'exiger ensuite une stérilisation du liquide : aussi ne doit-elle être employée qu'exceptionnellement quand on veut étudier l'influence de la filtration. Ainsi cette méthode a permis d'écarter définitivement l'hypothèse d'Aldershoff, qui prétendait que seule la filtration sur bougie était responsable de l'apparition du pouvoir inhibiteur.

C) LE COLLAGE (Jaubert et Goiffon).

Ce procédé rappelle la technique de Roux pour la production de toxines. Il consiste à produire, au sein du bouillon un précipité qui entraîne les microbes.

A 100 cc. de bouillon on ajoute 1 cc. de chlorure de calcium à 2,5 % et 5 cc. de phosphate disodique à 10 %. Il se forme un floculat de phosphate de chaux qui se dépose ; le bouillon reste clair.

L. Martin fait remarquer que ce précipité peut entraîner des substances utiles.

D) LA BACTERIOLYSE.

Au lieu de séparer les microbes du liquide dans lequel ils sont en suspension, on peut essayer de dissoudre les corps microbiens :

a) **Procédé de l'autolyse microbienne en tube scellé.** — Jaumain a constaté qu'une culture de certains microbes peut s'éclaircir en quelques jours quand elle est mise en tube scellé, ne renfermant que très peu d'air. Cette lyse ne peut se

produire qu'avec des microbes vivants. Elle est d'autant plus complète qu'il y a moins d'air au-dessus du liquide. Cette lyse se produit très bien avec le staphylocoque, le *M. prodigiosus*, le *b. pyocyanique*, le *b. du charbon*.

Nous avons répété avec succès les expériences de Jaumain sur le staphylocoque, et nous avons constaté que le liquide clair mérite bien le nom d'antivirus, car, en plus de son pouvoir vaccinant *in vivo*, il empêche complètement le développement ultérieur du staphylocoque.

b) **Le bactériophage.** — Le bactériophage typique de d'Hérelle permettrait d'après Besredka d'obtenir un antivirus. Nous verrons plus loin que si le lysat est doué d'un certain pouvoir immunisant, indépendant du principe lytique, il ne possède pas de pouvoir inhibiteur. Une culture microbienne lysée par un bactériophage ne mérite donc pas le nom d'antivirus.

V. TECHNIQUES SPECIALES.

1° Les cultures cumulatives.

Zoeller a observé qu'une toxine streptococcique, dans laquelle on a cultivé pendant 20 jours du staphylocoque, devient impropre à la culture des deux microbes. Il désigne le produit obtenu par le nom d'altéro-filtrat.

2° Cultures en milieux spéciaux.

Tuberculine. — M^{11e} Misiewicz a ensemencé des souches de staphylocoques dans un milieu constitué par de la tuberculine et de la peptone. Elle obtient ainsi un antivirus staphylococcique incorporé à la tuberculine.

3° Préparation d'une pommade aux antivirus.

Il est parfois commode d'incorporer un antivirus dans une pommade.

La technique est simple : il suffit d'ajouter une partie d'antivirus à 9 parties d'un mélange de lanolino-vaseline. On peut aussi employer comme excipient un savon, et préparer un savon-bouillon-vaccin (Lecoq, Lamare, Larget).

PROPRIETES DES ANTIVIRUS IN VITRO

L'étude des antivirus in vitro donne lieu à de nombreuses constatations intéressantes. La principale propriété observée est évidemment une de celles qui les définissent : le pouvoir inhibiteur sur la croissance du microbe qui s'est développé dans ce filtrat. Mais, en outre, les antivirus doivent être envisagés au point de vue de leur résistance, des réactions qu'ils donnent avec les anticorps microbiens, et aussi des modifications qu'ils entraînent chez les microbes restant longtemps à leur contact.

Les propriétés physico-chimiques pourraient être décrites dans ce chapitre ; il est préférable de joindre leur étude à celle de la nature des antivirus.

Il y a une éventualité à laquelle il faut penser : les bouillons-filtrats doivent renfermer parfois des formes filtrantes de la bactérie qui s'est développée dans ce milieu. Cette hypothèse mérite de retenir l'attention, ne serait-ce que pour éviter des causes d'erreur dans les expériences.

Les propriétés in vitro des antivirus seront, pour la commodité de l'exposition, analysées dans quatre paragraphes différents :

- Résistance.
- Propriétés antigènes, c'est-à-dire pouvoir de donner une réaction avec des anticorps.
- Action sur les propriétés des microbes.
- Pouvoir inhibiteur sur la croissance microbienne.

I. RESISTANCE DES ANTIVIRUS.

Pour ces recherches, on a intérêt à employer des antivirus obtenus en séparant les corps microbiens par centrifugation prolongée. On évite ainsi la cause d'erreur qui pourrait résulter de la filtration sur bougies.

Les antivirus sont très résistants, c'est-à-dire qu'un bouillon-vaccin conserve son double pouvoir inhibiteur et immunisant, quand il est soumis à des influences qui altèrent ou détruisent souvent les toxines.

1) TEMPERATURES ELEVEES.

Les antivirus sont thermostables. Ils supportent très bien une température de 120° pendant une demi-heure (Besredka, Bertarelli, Tzekhnovitzer, Manteufel). Il y a cependant quelques opinions discordantes, mais en général, il ne s'agit pas de substances répondant complètement à la définition des antivirus : ainsi Conradi a signalé que les autotoxines qui se développaient dans les vieilles cultures étaient détruites à une température de 60° ; mais, s'agissait-il bien d'antivirus ?

2) DIALYSE.

La dialyse à travers les membranes en collodion, modifie les propriétés des bouillons vaccinés. Mais il est difficile de préciser. Tzekhnovitzer note que le dialysat possède toujours son pouvoir inhibiteur, qu'il s'agisse d'un antivirus préparé en milieu minéral (coli) ou en bouillon (Streptocoque). Mais Berdnikov montre que les résultats sont assez inconstants, certaines espèces se développant mieux dans leur dialysat que ne le font d'autres microbes. Le pouvoir immunisant n'a pas été étudié.

3) AUTOLYSE.

Tzekhnovitzer reconnaît que les antivirus ne subissent pas d'autolyse. Il est d'ailleurs facile de constater que les antivirus sont des produits stables. Une culture microbienne, âgée de 2 mois par exemple, est sûrement vaccinée, et elle le reste indéfiniment, qu'elle soit filtrée, ou qu'elle continue à renfermer des corps microbiens.

4) FILTRATION.

Les antivirus traversent les filtres et les bougies poreuses. La filtration fait peut-être subir au bouillon vacciné quelques modifications, mais qui ne sont pas appréciables et ne changent en rien les propriétés fondamentales des antivirus. Conradi, seul, a soutenu que les autotoxines microbiennes étaient retenues par les bougies filtrantes.

II. PROPRIETES ANTIGENES.

1) FIXATION DE L'ALEXINE.

Les antivirus fixent l'alexine en présence d'un anticorps spécifique.

Chikanoff a employé les antivirus staphylococcique et streptococcique, et, comme anticorps, le sérum de lapins immunisés contre le Staphylocoque ou le Streptocoque. Cet auteur a constaté que les antivirus fixent l'alexine avec la même intensité que les émulsions microbiennes, et que cette fixation est rigoureusement spécifique. La réaction de Bordet et Gengou confirmerait donc la personnalité des antivirus et permettrait de les différencier entre eux.

2) ANTIVIRUS ET PRECIPITINES.

Weinberg, Prévot et Goy ont décrit la floculation des sérums agglutinants par les filtrats de cultures microbiennes.

« La floculation est surtout marquée dans le cas où le sérum est à la fois antitoxique et antimicrobien (*b. perfringens*, *septicus*, *histolyticus*, *sporogenes*, *coli*). La floculation d'un sérum agglutinant en présence d'un filtrat de la culture correspondante paraît donc être un phénomène général dû à l'action des agglutinines sur les produits filtrables de désintégration microbienne.

« Comme la floculation des sérums en présence des filtrats de culture est spécifique et que, d'autre part, les filtrats sont de préparation très facile, on pourra utiliser avantageusement ces derniers pour le floculo-diagnostic des maladies infectieuses, et surtout des infections causées par des microbes très virulents, qui provoquent rapidement la formation d'agglutinines dans le sérum des malades.

On obtient une floculation très nette avec les filtrats de cultures éberthiennes. Il est donc évident que, quand on pratique la réaction de Widal avec une culture totale, l'intensité du phénomène observé est liée à la fois à l'agglutination des microbes et à la floculation de produits de désintégration microbienne ».

III. ACTION SUR LES PROPRIETES DES MICROBES.

Les antivirus inhibent la croissance des microbes, mais n'exercent sur eux aucune action bactéricide. En règle générale un microbe dans un bouillon vacciné ne se modifie pas ; il reste à l'état de vie ralentie puisqu'il ne se multiplie pas.

Cependant, un contact prolongé peut entraîner quelques modifications portant sur les propriétés biochimiques, ou le pouvoir pathogène, ou les caractères cultureux.

1) ACTION SUR LES CARACTERES CULTURAUX. Phénomènes de dissociation microbienne.

On sait que, dans une même espèce microbienne, de véritables phénomènes de mutation séparent plusieurs races que l'on reconnaît et désigne par la forme de leurs colonies sur gélose : type R (rough, rugueux) et type S (smooth, lisse). Les différences entre les deux types ne sont pas seulement macroscopiques, elles portent aussi sur tous les caractères biochimiques, pathogènes et immunologiques. Ces phénomènes de dissociation peuvent être provoqués par la réalisation de conditions dysgénésiques (addition d'antiseptiques), ou apparaître spontanément.

Un des facteurs de dissociation spontanée est le vieillissement des cultures.

Aussi nous a-t-il paru intéressant de rechercher si la dissociation n'était pas due au contact des microbes avec les substances qui constituent l'antivirus.

Une culture de 24 heures de bacilles typhiques sur gélose est émulsionnée dans de l'antivirus correspondant. On laisse un mois à l'étude. Puis on ensemence, avec ces microbes, plusieurs tubes de gélose de façon à avoir de nombreuses colonies distinctes. Toutes les colonies sont semblables. Le même essai est répété avec le vibron cholérique. On obtient alors 2 types de colonies S et R.

Les antivirus permettent donc les phénomènes de dissociation microbienne. On ne peut tirer d'autres conclusions : d'abord parce qu'il faudrait savoir ce que donnerait un séjour égal dans du bouillon ordinaire ; et surtout parce qu'il n'a pas été possible de partir d'une seule bactérie, comme il faut toujours le faire dans l'étude des phénomènes de dissociation microbienne.

2) ACTION SUR LES PROPRIETES BIOCHIMIQUES.

Lehndorff et Brumlik ont constaté que l'addition, dans la proportion de 30 %, d'antivirus spécifique à la culture de colibacilles, n'empêche pas leur développement, mais fait subir aux microbes des modifications que l'on n'observe pas dans des tubes témoins renfermant soit du bouillon ordinaire, soit de l'antivirus hétérogène. Ces modifications portent sur le pouvoir fermentatif des colibacilles et sur leur pouvoir réducteur ; leur faculté de donner de l'indol et leur colorabilité ne changent pas. Ces auteurs ont aussi constaté que les colibacilles, examinés en présence de leur antivirus, en goutte

pendante, perdent leur mobilité et ont tendance à se réunir en amas. Ce sont les cultures jeunes qui se laissent surtout impressionner par l'addition d'antivirus spécifique. Les bacilles typhiques, en présence de l'antivirus correspondant, deviendraient moins agglutinables.

M^{me} Gouzartchik-Glärner a observé qu'un séjour de staphylocoques, pendant 5 mois, dans leur antivirus, ne modifie pas leur vitalité ; mais ces microbes attaquent alors moins les hydrates de carbone ; leurs pouvoirs hémolytique et protéolytique sont aussi diminués. Par contre, un vibrion cholérique, qui a séjourné 14 mois dans l'antivirus correspondant, conserve ses caractères morphologiques, biologiques, et même sa virulence.

3) ACTION SUR LE POUVOIR PATHOGENE.

Ohba et Takekawa prétendent que, sous l'influence des antivirus, les Staphylocoques pathogènes prennent les caractères des Staphylocoques saprophytes. En effet, les colonies sur gélose au sérum sont, dans le premier cas, plus grandes que les colonies sur gélose ordinaire. Tandis qu'après avoir subi l'action des antivirus, ces microbes donnent, en gélose-sérum, des colonies petites, ce qui caractériserait les Staphylocoques saprophytes. On ne peut pas ne pas remarquer que ce critère n'a qu'une valeur bien relative.

D'après Okischio, l'antivirus atténuerait la virulence du pneumocoque après un simple contact de quelques heures. Si l'on compare l'action de filtrats de cultures plus récentes (ensemencées depuis 1, 3 ou 7 jours), on constate que l'atténuation est d'autant plus marquée que le filtrat est plus âgé ; le plus actif est l'antivirus.

Ces modifications de la virulence peuvent s'observer également quand l'antivirus agit sur des espèces microbiennes différentes de celle qui a servi à préparer ce bouillon vacciné. Ainsi l'antivirus streptococcique permet d'exalter la virulence du bacille diphtérique, tandis qu'il diminue celle du bacille d'Eberth (H. Vincent).

IV. ACTION INHIBITRICE.

Un microbe, ensemencé dans son propre antivirus, ne s'y développe pas. Quand on filtre une culture âgée et qu'on l'ensemence de nouveau, on observe, selon les cas, tous les degrés entre l'inhibition complète et la croissance normale. On doit réserver le nom d'antivirus au milieu qui est complètement vacciné contre son microbe.

Des expériences ont été entreprises par de nombreux auteurs : leurs résultats seront présentés sous forme de tableaux à la fin de ce chapitre.

1) GENERALITE DU PHENOMENE.

Ce phénomène est très général ; il se produit avec presque tous les microbes et dans tous les milieux.

a) **Les microbes.** — La plupart des microbes vaccinent le milieu contre eux-mêmes : bacilles pyocyanique, proteus, colibacille, typhique, paratyphique A, paratyphique B, Shiga, Flexner, pneumobacille, subtilis, pseudo-tuberculeux (Malassez et Vignal), tuberculeux, prodigiosus, b. du choléra des Poules, b. de la morve, b. de la peste, staphylocoque, streptocoque, pneumocoque, tétragène, gonocoque, vibron cholérique, vibron septique, etc...

Certains microbes donnent des résultats variables : le micrococcus melitensis, le micrococcus abortus (Bonnano). Quelques microbes peu exigeants (prodigiosus, colibacille, proteus, certaines souches de staphylocoques) vaccinent difficilement le milieu contre eux-mêmes ; il faut, pour y arriver, un temps très long, mais on finit toujours par obtenir un antivirüs.

Mallory et Marble prétendent n'avoir observé aucune inhibition spécifique de la croissance du staphylocoque, et cela quel que soit le délai, et même dans du bouillon filtré etensemencé quatre fois.

La bactéridie charbonneuse est le seul microbe pour lequel on ne soit jamais arrivé à obtenir un antivirüs. Besredka, Rovida et Scharwtz, nous-même (1) n'avons jamais pu constater l'apparition d'un pouvoir inhibiteur.

b) **Les milieux.** — Tous les milieux de culture deviennent réfractaires après un certain temps. Ce phénomène a été observé avec le bouillon ordinaire et toutes les sortes de bouillons employés dans les laboratoires, et avec l'eau peptonée.

Les milieux minéraux se vaccinent très bien. Tzekhnowitzer et ses collaborateurs l'ont constaté pour le colibacille dans le milieu de Sauton. Nous avons étudié l'effet inhibiteur de plusieurs microbes ensemencés dans le liquide d'Ushinsky.

Voici les résultats obtenus :

On a recherché le pouvoir inhibiteur de chaque filtrat pour le microbe correspondant et pour les autres microbes. Voici les résultats obtenus en ensemencant chaque bactérie dans 5 cc. de filtrat, et après 24 heures à l'étuve :

(1) Page 22.

FILTRAT	BACTERIE ENSEMENCEE				
	para. B	pyoc.	prot.	dipht.	ps.-t.
Paratyphique B	0	0	+	0	0
Pyocyanique	+	0	+	0	0
Proteus	++	+	0	0	0
Diphthérique	++	+	+++	0	0
Pseudo-tuberculeux. .	++	++	++	++	0

(Abréviations : développement nul : 0, très faible : +, faible : ++, abondant : +++.)

Ce tableau montre que le milieu minéral dans lequel un microbe s'est développé ne permet plus la croissance de ce microbe.

2) SPECIFICITE DU PHENOMENE.

Un simple regard donné aux résultats des expériences permet de répondre à cette question. L'effet inhibiteur est toujours spécifique, en ce sens qu'un microbe ne se développe plus dans un milieu où il a cultivé pendant longtemps. Mais cette spécificité est très relative, car l'inhibition s'étend généralement à de très nombreuses espèces microbiennes. L'action des antivirus n'est donc vraiment spécifique que lorsqu'un microbe ne vaccine le milieu que contre lui-même.

On peut établir toute une gamme dans le pouvoir empêchant des microbes. Le problème doit donc être élargi et envisagé d'un point de vue plus élevé : celui des phénomènes d'antibiose. Il y a une relation étroite entre l'auto-antibiose et l'inhibition exercée sur le développement d'autres espèces microbiennes. Il ne s'agit donc pas d'une simple propriété particulière des antivirus, mais d'un phénomène biologique très général.

L'étendue du pouvoir antibiotique d'un antivirus est en raison inverse de la facilité avec laquelle le développement du microbe correspondant est inhibé par les autres antivirus.

Les microbes très fragiles vaccinent facilement leur milieu de culture ; mais l'action empêchante de l'antivirus obtenu ne s'adresse qu'à eux-mêmes et aux autres espèces de vitalité semblable ; par contre, ce milieu de culture est encore favorable au développement d'espèces moins exigeantes. Les bactéries peu exigeantes croissent dans tous les antivirus des microbes qui ont vacciné rapidement leurs propres milieux ; par contre, leurs bouillons-filtrats ne permettent le développement d'aucun de ces microbes dans l'antivirus desquels ils peuvent se multiplier.

Deux exemples concrets fixeront les idées. Le bacille de la morve vaccine très vite le milieu contre lui-même ; cet antivirus permet le développement de tous les autres microbes, tandis que le bacille de la morve ne se développe dans aucun

antivirus. Le bacille pyocyanique pousse dans tous les anti-virus ; dans l'antivirus pyocyanique, aucun microbe ne peut croître.

Un microbe vaccine d'autant plus facilement le milieu contre lui-même que son action inhibitrice s'étend peu aux autres microorganismes ; il est lui-même très sensible à leur action antibiotique : c'est-à-dire qu'il ne se développe que dans les antivirus ayant une action empêchante égale ou inférieure.

On peut ainsi établir entre les espèces microbiennes une gradation selon l'étendue de leur pouvoir empêchant. Au bas de l'échelle, le bacille de la morve, le gonococque ont un développement tout de suite arrêté ; par contre, leurs bouillons vaccinés sont favorables à tous les autres microbes. Un peu au-dessus, le bacille d'Eberth, diphtérique, pesteux, le paratyphique A, le streptococque, le pneumococque. Puis le staphylococque, le paratyphique B. Encore au-dessus, le colibacille, le vibron cholérique, le micrococcus prodigiosus, le Proteus. Enfin, le bacille pyocyanique arrête le développement de tous les autres microorganismes.

On voit que la puissance de l'inhibition est fonction de plusieurs facteurs : la richesse de développement du microbe en milieu de culture, le pouvoir protéolytique de la bactérie (1), la sécrétion de diastases puissantes. Cette considération explique, qu'en milieu minéral, l'ordre soit légèrement modifié : c'est le paratyphique B qui se développe le plus facilement, aussi est-ce lui qui a le pouvoir inhibiteur le plus étendu.

Nous allons donner sous forme de tableaux les résultats d'expériences d'antibiose faites avec des milieux vaccinés. Le premier tableau est relatif à l'auto-antibiose, c'est-à-dire au pouvoir qu'a le microbe de rendre le milieu réfractaire à son propre développement. Les 5 autres tableaux se rapportent à l'inhibition exercée par un microbe sur plusieurs espèces microbiennes.

Abréviations :

Le signe 0 indique un développement nul.

Le signe + indique un développement très faible.

Le signe ++ indique un développement faible.

Le signe +++ indique un développement normal.

(1) Les travaux de Berdnikov sont à cet égard particulièrement démonstratifs.

TABLEAU 1

Microbes qui vaccinent le milieu contre eux-mêmes

MICROBES	MILIEUX VACCINES					
	R	C	B	F	N	GF
Pyocyanique	O		++	++		O
Prodigiosus	+		++			O
Proteus			+++		1/10	+
Coli	O	+	+++		1/20	O
Typhique	O	O	++	+	+	O
Paratyph. A			+			O
Paratyph. B			+++			O
Shiga			+			O
Charbon	+		O	+++		+++
Diphthérique	+		O			O
Staphylocoque	O	O		+++	1/30	O
Streptocoque		O			1/5	O
V. cholérique	O	+++	++	+	O	O
Friedlander			++	++		O
Subtilis					O	O

Légende :

- R = Remlinger (milieux solides).
 C = Chaillot (antivirus).
 B = Berdnikov (dialysats).
 F = de Freudenreich (filtrats).
 N = Ninni et Molinari (filtrats).
 GF = Expériences personnelles (antivirus).

TABLEAU 2

Expériences de Chaillot

ANTIVIRUS	MICROBES				
	STREPTO	STAPHY.	COLI	TYPHI	CHOLERA
Staphylo	++	O	+++	+++	+++
Strepto	O	+++	+++	+++	+++
Choléra	+	+++	+++	+++	+++
Typhique	+	+++	+++	O	+++
Coli	++	+++	+	+++	+++
Eau physiol.	++	++	++	+++	+++
Bouillon	+	+++	+++	+++	+++

TABEAU 3

Expériences de Laval

ANTIVIRUS	MICROBES						
	STAPHYLO.	CHARBON	PYOCYA	COLI	V. CHOLÉR.	TYPH.	DYSENT.
Staphylo.	O	++	++	+	+	O	O
Coli			++	O		O	O
V. cholér.			++	+	O	O	O
Diphtér.	++		++		++	+	O
Strepto.	++		+++	++	++	++	+

TABEAU 4

Expériences de Ninni et Molinari

MICROBES	FILTRATS											
	STREPTO		STAPHYLO		COLI		TYPH.		PROTEUS		SUBTILIS	
	1 j.	5 j.	1 j.	5 j.	1 j.	5 j.	1 j.	5 j.	1 j.	5 j.	1 j.	5 j.
Strepto	O		O	+	O	O	O		O	O	O	
Staphylo	1/5		1/30	1/5	1/20	1/4	1/4		1/30	1/4	1/10	
Coli	+		O	+	1/20	+	+		1/30	1/4	1/5	
Typhique	+		O	+	1/20	+	O		O	+	1/10	
Proteus	+		1/10	+	1/4	+	+		1/10	+	1/4	
Subtilis	+		O	+	O	1/4	+		O	+	O	

TABLEAU 5
Expériences de Berdnikov

MICROBES	DIALYSATS											
	PYOCYANQ.	PRODIGIOSUS	PROTEUS	COLI	PARA B	FRIEDLAND.	V. CHOLÉR.	DIPHTÉRIQ.	TYPHIQUE	PARA A	CHARBON	SHIGA
Pyocyanique	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++
Prodigiousus	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Proteus	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Coli	○	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++
Para B	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Friedlander	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
V. cholérique	○	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Diphtérique	○	+	+	++	++	+	++	○	++	++	++	++
Typique	○	○	○	○	+	○	++	+	++	++	++	++
Parat. A	○	○	○	○	○	○	○	+	+	+	+	+
Shiga	○	○	○	○	○	○	○	+	+	+	○	+
Charbon	○	○	○	○	○	○	○	+	○	○	○	+

TABLEAU 6

Expériences de de Freudenreich

MICROBES	ANTIVIRUS							
	STAPHYLO	PYOC.	TYPH.	CHARBON	CHOL. DES POULES	FRIED.	PHOSPH.	V. CHOLÉRIQUE
Staphylo.	+++	++	+++	+++	+++	++	++	++
Tétragène	++	++	+++	+++	+++	+++	+	O
Prodigiosus	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
Pyocyanique	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Typhique	O	O	+	Retard	+	+	O	+++
Morve	O	O	+++	O	Retard	+	O	O
Charbon	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Retard
Phosphorescens	O	O	++	+++	+	O	+	O
Friedlander	+++	++	+++	+++	+++	++	+	++
V. cholérique	+++	O	+++	+++	+++	+++	+	+

CHAPITRE III

Antivirus et immunité

PLAN

A) Le fait de l'immunité.

Expériences-types.

B) Etude analytique des modalités de l'immunité.

I. Voies d'application :

- a) Voie cutanée.
- b) — péritonéale.
- c) — accessoires.
- d) — d'immunisation générale.

II. Résultats :

- a) Immunité locale.
- b) Extension régionale.
- c) Immunité générale.
- d) Toxicité.
- e) Anaphylaxie.

III. Le facteur temps :

- a) Début.
- b) Durée.

IV. Comparaison avec l'immunité obtenue par les autres produits microbiens :

- a) Antivirus minéral.
- b) Bouillons-filtrats récents.
- c) Toxine.
- d) Vaccins microbiens.
- e) Bactériophage.

V. Spécificité de cette immunité :

- a) Arguments pour.
- b) Arguments contre.
- c) Conclusion.

VI. Facteurs qui la font varier :

- a) Terrain.
- b) Anesthésie locale.
- c) Médicaments.
- d) Régional. Immunité oculaire.

C) Mécanisme de l'immunité.

a) Facteur local :

- 1. Cellule réceptive.
- 2. Substratum histologique.
- 3. Système réticulo-endothélial.
- 4. Perméabilité cellulaire.
- 5. Anticorps locaux.
- 6. Action directe des antivirus.

b) Mécanisme général cellulaire. Les globules blancs.

c) Mécanisme général humoral. Les anticorps.

D) Nature de l'immunité.

Immunité vraie ou résistance naturelle ?

ANTIVIRUS ET IMMUNITÉ

La propriété fondamentale des antivirus est leur action immunisante.

On se rappelle que Besredka a été amené à cette constatation par ses recherches sur l'immunité locale. Il observa que, pour le staphylocoque, les résultats sont aussi bons quand le vaccin est appliqué au niveau du tissu réceptif au lieu d'être injecté par la voie sous-cutanée. Microbiens d'abord, les bouillons-vaccins furent employés ensuite sans les corps microbiens qu'ils tenaient en suspension : les résultats n'en furent que meilleurs. Les antivirus sont donc doués d'un pouvoir vaccinant.

C'est cette immunisation préventive que nous allons étudier maintenant, l'action curatrice des antivirus devant être étudiée au chapitre thérapeutique ; il n'est pas prouvé, en effet, qu'il s'agisse là de phénomènes exactement compa-

rables, car les notions immunologiques classiques n'assimilent pas la vaccination à la vaccinothérapie.

Ce problème de l'immunisation par les antivirus est le plus important de leur étude, aussi est-il très vaste et très difficile à exposer. Un grand nombre de travaux ont été publiés sur cette question. Nous ne pouvons les analyser tous l'un après l'autre, cela serait fastidieux et exposerait à des redites. Il nous semble préférable de les grouper et, en étudiant les modalités du phénomène de l'immunité par les antivirus, d'exposer alors les opinions de chaque auteur. Ce mode d'exposé offre l'avantage de préciser nos connaissances et, par suite, d'indiquer toutes les solutions qui restent à chercher.

Il convient d'abord de donner une définition de cette immunité en étudiant ce dont il s'agit et en décrivant quelques expériences-types qui, par leur netteté ou leur importance doctrinale, posent nettement les données du problème. On doit alors, en second lieu, analyser méthodiquement les caractères de cette immunité et les facteurs qui en sont l'origine. Tous ces éléments étant connus, on peut, en guise de conclusion ou de synthèse, discuter sur la nature de cette immunité.

Notre plan sera donc le suivant :

I. Le fait de l'immunité.

II. Etude analytique :

- a) Modalités de l'immunité.
- b) Son mécanisme.

III. Nature de cette immunité.

A. LE FAIT DE L'IMMUNITÉ

Un antivirus appliqué en une région de l'organisme confère à cette région une certaine immunité contre le microbe correspondant. Pour bien comprendre cette notion, nous allons citer une série d'expériences qui nous paraissent particulièrement significatives. L'addition des conclusions de chaque expérience forme une gradation qui permet de bien saisir les aspects de cette immunité.

1. EXPERIENCE DE BESREDKA.

Besredka s'est servi d'une souche de streptocoques virulents pour le cobaye. A la dose de 1 cc. elle provoquait, en injection sous-cutanée, une lésion cutanée caractéristique. A la dose de 2 cc. sous la peau, elle tuait le cobaye de 400 grammes, en moins de 24 heures.

Trois cobayes sont pansés au filtrat de streptocoques en bouillon-sérum, deux cobayes devant servir de témoins sont pansés au bouillon-sérum seul. Après un contact de 24 heures, on retire les pansements. On attend deux jours, puis on procède à l'inoculation d'épreuve. Pour cette dernière, aux

cinq cobayes ayant été pansés, on ajoute deux cobayes neufs qui servent de témoins. A tous, on inocule sous la peau 2 cc. 5 de culture jeune de streptocoques vivants, en bouillon-sérum. Le lendemain : les trois cobayes témoins et les deux cobayes pansés au bouillon-sérum seul, sont trouvés morts ; seuls survivent les trois cobayes pansés à la culture filtrée.

L'antivirus est donc doué d'un pouvoir vaccinant. Lors de l'inoculation d'une dose mortelle, l'animal a la vie sauve. A dose non mortelle, l'antivirus vaccine l'animal contre la lésion cutanée que le streptocoque vivant provoque sous la peau ; à la place de l'escarre, entourée d'une large zone inflammatoire, on assiste à la formation d'un petit abcès au milieu d'un tissu sain.

2. EXPERIENCE DE GIGAVO AVEC L'ANTIVIRUS STAPHYLOCOCCIQUE.

Des cobayes sont répartis en cinq lots ; ils sont rasés et pansés avec :

- 1° de l'antivirus staphylococcique non chauffé,
- 2° — — — chauffé,
- 3° — — — conservé depuis 6 mois
- 4° — — — non spécifique,

5° du bouillon simple du même pH (7, 4-7, 6) que celui de l'antivirus. Les pansements sont laissés en place 24 à 48 heures ; puis on injecte, à tous les cobayes, par la voie sous-cutanée, une culture de staphylocoques vivants. Après deux jours, chez les cobayes des trois premières séries, il est constaté de petites indurations qui se résorbent vers le cinquième ou le sixième jour ; chez les cobayes des deux dernières catégories, il se forme un gros abcès avec nécrose cutanée.

Le pouvoir vaccinant de l'antivirus est donc spécifique.

3. EXPERIENCES PERSONNELLES SUR LE LAPIN AVEC LE STAPHYLOCOQUE.

Une souche de staphylocoque doré d'origine humaine (provenant d'une myosite suppurée) est entraînée par passage sur le lapin. Par voie intra-veineuse, elle tue le lapin en 20 heures ; un centimètre cube d'une culture en bouillon âgée de 24 heures, par voie sous-cutanée, provoque un gros abcès et entraîne la mort en 8 jours. Quatre lots de lapins sont préparés sur une surface de 10 centimètres carrés dans la région du flanc ; les poils sont coupés ras avec des ciseaux.

Lot A, préparé avec injection intra-dermique d'antivirus staphylococcique correspondant.

Lot B, préparé avec injection intra-dermique d'antivirus colibacillaire.

Lot C, préparé avec injection intra-dermique de bouillon peptoné ordinaire.

Lot D, sert de témoin.

Le lendemain, injection dans la zone préparée de 0,5 cc. d'une culture de staphylocoques en bouillon âgée de 24 heures. On a une gradation très nette dans les lésions observées. Chez les lapins témoins D : empatement, tuméfaction qui va en augmentant pendant plusieurs jours, puis constitution d'un gros abcès. Chez tous les lapins préparés, apparition rapide,

dès le lendemain, d'un abcès limité au point d'inoculation. Mais, cet abcès, qui est très petit chez les lapins préparés avec l'antivirus staphylococcique, est un peu plus gros et entouré d'une réaction inflammatoire chez les lapins préparés avec l'antivirus colibacillaire ; l'abcès est volumineux et d'évolution plus longue chez les lapins préparés seulement avec du bouillon.

Cette expérience confirme que l'immunité locale obtenue est spécifique, mais elle indique que ce caractère n'a rien d'absolu. Le bouillon protège un peu, et l'antivirus préparé avec un autre microbe encore un peu plus. Il y a donc toute une gamme dans la protection.

4. EXPERIENCES DE KANDIBA ET SADOVSKI AVEC LE STREPTOCOQUE. — EXPERIENCES SUR LE CHAT.

Le chat est extrêmement sensible au streptocoque. Kandiba et Sadovski ont essayé d'immuniser localement le chat par la méthode de Besredka. L'expérience a été tentée sur 248 animaux adultes et 47 jeunes chats : application, au niveau de la peau abdominale épilée, de pansements pour les jeunes animaux, ou injections intradermiques en nappe, chez les animaux adultes. Pour provoquer l'immunisation locale, les préparations suivantes ont été utilisées : antivirus streptococcique de Besredka ; toxine streptococcique, toxoïde streptococcique (toxine chauffée 1 heure à 60°), bouillon glucosé à 1 % ; bouillon-sérum à 1 p. 10 ; bouillon d'Aldershoff avec 10 % de sérum de cheval ; antivirus staphylococcique ; exsudat pleural, centrifugé et stérilisé par le chauffage, provenant d'un chat ou d'un lapin mort d'une affection pleurale à streptocoques.

Les résultats ont été négatifs chez les jeunes chats, à cause de leur très grande sensibilité au streptocoque. Chez les animaux adultes, les résultats ont d'abord été identiques à ceux mentionnés, surtout par les auteurs allemands (Mallory et Marble, Miller, Louros et Gaessler) ; il n'existait pas de différence entre l'immunisation locale spécifique ou non spécifique. Les auteurs font alors des recherches sur deux séries d'animaux, les uns immunisés par des injections intrapéritonéales de vaccin streptococcique (avec des doses de 7,5, 15, 30 ou 10, 20, 30 milliards de germes), les autres servant de témoins.

Les résultats furent les suivants :

	Chats	+	—	0	% de +
	—	—	—	—	—
I. Animaux immunisés					
A) Antivirus (ou toxoïde)	30	8	11	11	26
B) Protéines (bouillons divers ou antivirus staphylococciques) . . .	24	5	8	11	20
C) Témoins	7	5	1	1	71
II. Animaux non préparés					
A) Antivirus (ou toxoïde)	28	12	14	2	43
B) Protéines (bouillons divers) . . .	14	12	2	—	86
C) Témoins	37	29	8	—	75

+ : mort, — : abcès, se terminant par la cicatrisation ; 0 : absence de phénomènes inflammatoires.

Donc, chez les animaux déjà vaccinés, l'immunisation locale dermique donne les mêmes résultats, qu'elle soit réalisée par des préparations spécifiques ou non spécifiques. On conçoit que, dans ces conditions, on puisse obtenir un résultat positif par une simple irritation non spécifique de la peau provoquée par des protéines. Le résultat de l'immunisation dermique, chez des chats non préparés, est tout autre : l'abaissement du pourcentage de la mortalité des animaux, qui est presque deux fois moins élevé, n'est obtenu qu'avec l'antivirus spécifique ; le rôle immunisant de la protéine non spécifique est nul.

Cette expérience montre que le terrain joue un rôle. L'immunisation spécifique locale par les antivirus ne joue qu'entre certaines limites : les animaux trop jeunes ne peuvent être protégés ; les animaux adultes partiellement immunisés sont protégés même par des substances protéiques non spécifiques. Chez les animaux jeunes, rien ne protège ; chez les adultes vaccinés, tout protège. Il n'y a que les animaux adultes neufs qui bénéficient vraiment de l'immunisation locale spécifique.

On peut aller plus loin et essayer de comprendre le mécanisme de cette augmentation de la résistance.

5. EXPERIENCES DE KANDIBA ET SADOVSKI AVEC LE STREPTOCOQUE CHEZ LE POULAIN.

Ils ont utilisé le streptocoque de la gourme. Produits employés pour l'immunisation locale : antivirus, toxine, toxoïde, bouillon (bouillon-sérum, bouillon au sucre). Plusieurs surfaces cutanées étaient préparées chez un même animal.

a) Animaux n'ayant jamais eu la gourme : chez deux poulains préparés localement par diverses substances, l'immunisation locale n'a été réalisée que par l'antivirus et le toxoïde ; les surfaces, préparées par la toxine et le bouillon, ont présenté des réactions inflammatoires aussi marquées que les surfaces témoins à l'injection d'épreuve, pratiquée trois jours plus tard. Remarquons que si l'action immunisante de la toxine a été nulle, l'infection n'a pas été aggravée par cette toxine.

b) Animaux convalescents. Immunisation locale préventive par la toxine, le toxoïde ou l'antivirus intra-dermiques. Trois jours après, injection intra-dermique de streptocoques. Les réactions locales ont toujours été légères et transitoires. Surfaces témoins : réactions constantes, sous forme d'abcès.

c) Immunisation locale par le mélange de toxine, de toxoïde ou d'antivirus streptococcique avec une culture de streptocoques. Sur deux poulains convalescents de la gourme, on pratique, en des endroits différents, des injections sous-cutanées de divers mélanges, constitués par 0,5 c.c. de culture, plus 0,5 c.c. d'un autre produit.

Surfaces témoins = forte réaction locale (abcès).

Surfaces préparées par le mélange toxine + culture = réactions très marquées (abcès nécrotique).

Surfaces préparées par le mélange toxoïde + culture = inflammation qui s'est résorbée en quelques jours.

Surfaces préparées par le mélange antivirus + culture = inflammation qui s'est résorbée en quelques jours.

Surfaces préparées par le mélange bouillon + culture = réactions locales aussi accusées qu'au niveau des surfaces témoins.

L'action immunisante du toxoïde ou de l'antivirus est beaucoup plus marquée quand on les inocule au poulain sous forme de mélange avec une culture de streptocoques.

Toutes ces expériences peuvent se résumer simplement : chez des animaux présentant un certain degré d'immunité générale, on obtient une même protection locale dermique si l'on applique soit un antivirus spécifique, soit simplement du bouillon ordinaire ; le résultat est le même que chez les animaux neufs préparés avec de l'antivirus. Donc, dans cette expérience, deux facteurs entrent en jeu : un facteur spécifique, général, et un facteur local, non spécifique. Ces deux facteurs associés protègent, tandis que l'un d'eux seulement n'arrive pas à assurer une protection suffisante. Donc, dans ce cas, l'immunité résulte d'une dualité d'actions.

Une hypothèse se présente alors logiquement à l'esprit : est-ce qu'il n'en est pas de même pour l'immunité obtenue par les antivirus ? Peut-être que, par leur emploi, on réalise l'association des deux facteurs : le facteur général spécifique, dont on peut supposer qu'il agit par les globules blancs, et, d'autre part, une augmentation locale de la résistance des tissus où ces filtrats sont appliqués, comme le ferait du bouillon ordinaire. Pour contrôler cette hypothèse, l'expérience à instituer est simple : chercher si la mise en jeu simultanée de ces deux facteurs, mais en des endroits distincts, donne les mêmes résultats que l'antivirus employé localement ; et pour cela préparer une région avec du bouillon et pratiquer, en un autre endroit de l'organisme, une injection sous-cutanée d'antivirus.

6. EXPERIENCES PERSONNELLES AVEC LE LAPIN ET LE STAPHYLOCOQUE.

Dans ces expériences on s'est servi d'un staphylocoque pathogène pour le lapin. A chaque lapin employé on coupe, avec des ciseaux, les poils de la région du flanc sur une surface de 10 cm² environ.

1° Des lapins sont répartis en quatre lots, au nombre de quatre.

Lot A. — Lapins préparés avec de l'antivirus staphylococcique, 5 cc. injections intradermiques en nappe.

Lot B. — Lapins préparés avec du bouillon (5 cc. i.d.) et, en une autre région, 5 cc. d'antivirus sous-cutané.

Lot C. — Préparé avec du bouillon seul (5 cc. i.d.).

Lot D. — Reçoit 5 cm³ d'antivirus sous-cutané.

Deux jours après, on procède à l'inoculation d'épreuve dans la zone préparée : 0,5 c.c. d'une culture de staphylocoques. Chez les lapins des deux premiers lots, il ne se développe qu'un petit abcès épidermique, d'évolution rapide. Par contre, il se forme un gros abcès chez les lapins qui n'ont reçu que du bouillon seul. Enfin, cet abcès est encore plus volumineux chez les lapins qui n'ont pas été protégés localement, mais qui ont reçu seulement une injection sous-cutanée d'antivirus.

2° On donne à quatre lapins une certaine immunité générale contre le staphylocoque par une injection sous-cutanée d'une culture de ce microbe. Dix jours après, chez ces lapins, on prépare, par des injections intra-dermi-

ques en nappe, un territoire cutané éloigné du siège de l'injection antérieure : deux lapins reçoivent de l'antivirus staphylococcique, les deux autres du bouillon. Le lendemain, on injecte dans la zone préparée une culture virulente de staphylocoques. La lésion qui se développe est la même chez tous les animaux : petit abcès, qui se cicatrise très vite.

On peut donc, tout au moins dans les conditions de ces expériences, dissocier deux facteurs dans l'action immunisante des antivirus. Le premier, local, agit comme le fait le bouillon ordinaire, en augmentant la résistance naturelle des tissus, sans qu'aucune spécificité intervienne. A ce premier facteur, on doit en ajouter un autre qui, lui, est spécifique ; en plus de cette propriété fondamentale qui le distingue du précédent, on peut l'en séparer par cette double particularité : il est durable, et il n'a pas comme le facteur local, un substratum histologique, mais il implique plutôt une modification humorale de l'organisme entier.

Les antivirus ne bornent donc pas leur action à un résultat purement local, ils peuvent impressionner l'organisme entier. On est alors logiquement amené à se demander s'ils peuvent amener une immunité générale.

7. EXPERIENCES PERSONNELLES AVEC LE COBAYE ET LE VIBRION CHOLERIQUE.

Avant toute injection, on recherche le pouvoir agglutinant pour le vibron cholérique : ce pouvoir est négatif. Deux cobayes sont préparés par des injections intradermiques de 2 c.c. d'antivirus cholérique, faites à deux reprises à huit jours d'intervalle. Quinze jours après la dernière injection d'antivirus, le premier cobaye reçoit dans le péritoine 1 c.c. d'une émulsion de vibron cholérique représentant le quart d'une culture de 24 heures sur gélose. Non seulement le cobaye ne meurt pas, mais il présente le phénomène de Pfeiffer, puisque le prélèvement de l'exsudat péritonéal, six heures après, montre la transformation granulaire des vibrions. Le deuxième cobaye a reçu une même dose, mais par voie sous-cutanée ; il ne meurt pas. On prélève du sang de ces cobayes et on recherche l'agglutination du vibron cholérique : selon la technique classique, le taux agglutinant a été trouvé à 1/50 pour l'un et 1/75 pour l'autre ; selon la technique de Gratia et Rhodes : émulsion de vibrions cholériques dans deux centimètres cubes de sérum, l'agglutination est très nette. Donc, ce sérum renferme des agglutininés. Il renferme aussi des précipitines, comme le montre son mélange avec l'antivirus. Enfin, il est doué d'un certain pouvoir immunisant, puisque 1 c.c. inoculé dans le péritoine, protège un cobaye neuf contre une inoculation mortelle de vibron cholérique ; ce cobaye donne également le phénomène de Pfeiffer.

Donc, les injections d'antivirus peuvent entraîner une immunité générale.

Ces expériences montrent les différents aspects de l'immunité obtenue grâce aux antivirus. Cette protection est réelle. Elle est dans une certaine mesure, spécifique, mais pas toujours. Elle est souvent constatée sous le mode de l'immunité locale, c'est-à-dire qu'on l'observe dans la région où

a été appliqué l'antivirus. Mais on a pensé trop exclusivement à l'action topique des antivirus : employer un bouillon-filtrat, ce n'est pas simplement mettre sur une région bien limitée, un revêtement protecteur, c'est également faire participer l'organisme entier. Aussi cette immunité est-elle soumise à l'intervention de nombreux facteurs parmi lesquels il faut accorder une place de premier plan au terrain. L'immunité locale elle-même n'est réalisée que grâce à l'intervention d'un facteur général qui représente le rôle du terrain. Parfois même la réaction de l'organisme est telle qu'il en résulte comme après l'emploi d'autres produits microbiens, une véritable immunité générale.

B. ETUDE ANALYTIQUE DES MODALITES DE L'IMMUNITÉ

I. VOIES D'APPLICATION.

Les antivirus agissent localement là où ils sont appliqués : ils immunisent la région avec laquelle ils sont en contact. Aussi comprend-on que ce soit surtout la voie cutanée qui ait servi expérimentalement et en clinique thérapeutique. La voie péritonéale a été aussi souvent employée car elle est commode pour l'expérimentation : la séreuse constituant à la fois une porte d'entrée facile pour l'infection, une cavité close et limitée qu'il est possible d'immuniser entièrement, et dans laquelle il est possible de suivre les évolutions d'une infection, ne serait-ce que par l'examen microscopique de l'exsudat. Les autres séreuses (pleurale, articulaires, méningée) ont servi aussi.

L'œil présente un intérêt particulier, en raison de l'immunité très spéciale de l'appareil oculaire.

Enfin, mais alors dans un but thérapeutique, pour guérir une infection déjà existante, les antivirus ont été employés par des voies très diverses : dans la vessie, le bassin, l'urètre, le vagin, le rectum, les fosses nasales, l'oreille, etc..., nous ne ferons que les mentionner pour le moment.

Par contre, si l'on se rappelle que l'antivirus confère essentiellement une immunité locale, on comprendra facilement que l'on n'ait presque jamais employé la voie intra-veineuse ou la voie intra-musculaire qui visent essentiellement à atteindre l'organisme entier. La voie digestive n'a jamais connu non plus une grande faveur car elle se prête surtout à l'établissement d'immunité générale.

a) VOIE CUTANÉE.

C'est par la voie tégumentaire que Besredka a démontré l'action protectrice indiscutable des antivirus.

1° Techniques

Il faut distinguer différentes modalités d'application.

a) **La voie percutanée** est celle qui est réalisée quand on emploie les pansements locaux : compresses humides appliquées simplement sur la peau et maintenues plus ou moins longtemps. Souvent les animaux ont eu la peau rasée et il y a des excoriations minimales, mais réelles, de l'épiderme : il s'agit plutôt alors de la voie épidermique, exactement comme lors de la pénétration d'une infection après scarifications cutanées.

b) **Voie intra-dermique.** — Injection avec une aiguille fine (dite aiguille à injections sous-conjonctivales). On réalise ainsi une petite élevure blanche, dans laquelle les pores se détachent en creux, en peau d'orange. La quantité de liquide, que l'on peut alors injecter en un seul endroit, est variable selon les espèces animales et les régions du tégument ; pratiquement on ne peut guère injecter plus de 0,5 cc, et souvent moins.

c) **Voie sous-cutanée**, qui est classique.

2° Résultats

D'excellents résultats ont été obtenus par Besredka et ses collaborateurs Brocq-Rousseau, Golovanoff, Urbain (avec le staphylocoque, streptocoque, coli, vibron cholérique) puis par de très nombreux auteurs : Averill et Meyer, Brumlik, Ebert et Saschina, Grumbach, Hajos, de Jeney (bacille du Hogcholéra), Kandiba et Sadowski (chat et streptoc., cheval et streptoc.), Kostromine, Lehndorff, Rivalier, de Zeeuw, Zoeller et Manoussakis, Maeji, et nous-même (staphylocoque, vibron cholérique, bacille pyocyanique).

De bons résultats ont été également obtenus mais sans aucune spécificité par Gratia (charbon), Mallory et Marble (staphylocoque), Rivers et Tillet (streptoc.), Miller (staphylocoque, streptocoque).

Cependant ce jugement d'ensemble sur la voie cutanée a besoin d'être nuancé, et il faut étudier en particulier les diverses méthodes d'application :

a) **Méthodes des pansements locaux** (voie percutanée). — Des résultats satisfaisants ont été obtenus avec le streptoco-

que par Besredka, Grumbach, et avec le staphylocoque par Besredka, Condini, Friedlander et Toomey, Gigavo, Grumbach, Miller, Kosmodiemansky, Sokoloff et Lokhoff.

Æsterlin a eu des effets moins heureux avec l'antivirus pyocyanique ; les pansements humides en application préventive ne donnaient que des résultats nuls, tandis que, appliqués en même temps que l'inoculation, ils procuraient quelques résultats, mais moins bons qu'avec le bouillon ordinaire.

Enfin, certains auteurs n'ont obtenu que des échecs : Bertini, Mallory et Marble (staphylocoque), Kandiba et Sadovski (mais il est vrai qu'il s'agissait de jeunes chats et non d'animaux adultes, de même que d'inoculation de streptocoques auxquels le chat est très sensible).

b) **Voie intra-cutanée.** — Elle est généralement reconnue comme très bonne, en particulier par Averill et Meyer (bacille d'Aertrycke), Besredka, Earl L. Burky (staphyloc.), Gigavo, Gratia (charbon), Merten et Æsterlin (vibron septique), Miller (staphyloc.), Urbain. Nous avons constaté sa valeur contre le staphylocoque, le b. pyocyanique, le b. paratyphique B, le vibron cholérique.

Par contre, Hertet et Meyer ont signalé des résultats nuls ; Averill et Meyer, après avoir protégé des cobayes contre le b. d'Aertrycke, ne sont pas arrivés à les immuniser contre le bacille de Friedlander, ou le vibron septique, tant qu'une immunité générale ne s'était pas constituée.

c) **Voie sous-cutanée.** — Elle assure généralement une protection inférieure et son action est assez inégale. Dès ses premières expériences, Besredka avait noté, avec un filtrat de staphylocoques, que, injecté sous la peau, son pouvoir est beaucoup moins accusé que quand l'injection est faite directement dans la peau. Besredka obtint quand même d'excellents résultats avec les antivirus streptococcique et cholérique (Besredka et Golovanoff).

Cependant, il y a des observations d'action nette : Averill et Meyer, Golovanoff (colibacille), Grumbach (staphyloc., streptoc.), de Zeeuw (b. pullorum, chez la poule), Maeji (pneumocoque). Certains résultats ont été moins bons (Miller), ou même nuls (Æsterlin avec l'antivirus pyocyanique).

b) VOIE PERITONEALE.

On admet généralement qu'une certaine protection est assurée quand l'antivirus est injecté dans le péritoine, soit en même temps que le virus, soit avant lui. Il est assez curieux de remarquer que Besredka est le principal auteur à soutenir que l'antivirus est d'un effet nul en injection intra-périto-

néale, non seulement quand le virus est injecté sous la peau, mais même quand il est injecté dans le péritoine en même temps que l'antivirus. C'est la conclusion que Besredka a tirée de ses expériences avec le streptoc. chez le cobaye. Cependant une action utile a été notée dans d'autres expériences par Besredka avec Golovanoff à propos de l'infection cholérique et aussi pour le staphylocoque (Biolato, Bertini, Ebert et Saschina, Kitaura), le streptocoque (Kitaura), le colibacille (Lehndorff et Brumlik, Kitaura), le bacille d'Eberth (Epstein), le bacille de Koch (Marcovitch), le bacille de Fraenkel (Macao).

Certains auteurs ont aussi obtenu de bons résultats mais font des réserves : Æsterlin avec le pyocyanique a une protection, mais non constante. Bertini fait la même remarque avec le staphylocoque.

Enfin Arloing et Langeron ont montré que des injections intra-péritonéales d'une substance protéique quelconque, telle que le sérum de cheval, augmente la résistance contre l'infection pyocyanique.

c) VOIES ACCESSOIRES.

1° **Intra-pleurale.** — Elle a été préconisée par Æsterlin comme donnant des résultats beaucoup plus constants pour le bacille pyocyanique. Gay et Morrisson ont eu une protection non spécifique contre l'infection streptococcique. Le vibrion septique injecté dans la plèvre des rats tue tous les animaux sauf ceux qui ont reçu auparavant de l'antivirus correspondant en injection intra-pleurale (Merten et Æsterlin). Nous-même avons obtenu de bons résultats en répétant l'expérience d'Æsterlin avec le b. pyocyanique, mais des résultats très médiocres avec le bacille de la pseudo-tuberculose des Rongeurs.

2° **Intra-articulaire** (Rutkowski).

3° **Intra-rachidienne** (Berczeller, Urbain).

4° **Voie respiratoire.** — Maeji a essayé de vacciner des lapins par l'antivirus pneumococcique en inhalation et il a pu préserver dans une certaine mesure, les animaux contre l'infection intra-trachéale produite par le pneumocôque 1.

d) VOIES D'IMMUNISATION GENERALE.

1° **Voie intraveineuse.** — L'injection intra-veineuse d'antivirus peut déterminer l'immunité générale. Il semble que l'on ait pour cela avantage à employer un antivirus préparé en milieu minéral car on injecte ainsi un produit dépourvu de pep-

tone ; malheureusement tous les microbes ne se prêtent pas à la croissance en milieux artificiels.

Besredka et Golovanoff, avec l'antivirus cholérique, Golovanoff avec l'antivirus colibacillaire, ont obtenu par la voie endoveineuse une immunité réelle aussi bonne que par la voie cutanée ; cette immunité se développait très rapidement puisque, dans le cas d'antivirus cholérique, elle était manifeste en quelques heures.

Ebert et Saschina ont pu ainsi préserver le lapin contre l'infection staphylococcique intra-péritonéale. Earl L. Burky a fait apparaître chez le rat une immunité active en lui injectant du filtrat dans la circulation générale.

Rivalier seul a observé des résultats mauvais, car l'injection intra-veineuse semblait favoriser l'extension des lésions locales (expériences avec le streptocoque chez le lapin).

1° Voie intra-musculaire. — Elle n'a été employée que par de Zeeuw qui a ainsi protégé des poules contre l'infection par le *b. Pullorum*.

3° Voie digestive. — L'absorption d'antivirus n'a permis qu'exceptionnellement d'obtenir une protection.

Besredka et beaucoup d'autres auteurs à sa suite n'ont eu que des résultats négatifs.

Huri est arrivé à immuniser la chèvre contre la fièvre de Malte en employant l'antivirus mélitococcique, mais il devait employer de fortes doses (75 à 150 cc.) ; chez les animaux pesant environ 40 kg., 48 heures après l'ingestion, les chèvres pouvaient supporter impunément une inoculation virulente pratiquée par n'importe quelle voie.

II. RESULTATS.

A) IMMUNITE LOCALE.

Les antivirus donnent une immunité locale. Il est inutile d'insister à nouveau sur ce fait dont tout le monde reconnaît la valeur ; mais il y a des degrés dans la protection obtenue.

I. Les degrés de l'immunité.

C'est surtout dans l'étude de l'immunité obtenue par la voie cutanée qu'il a été facile d'en étudier les nuances, les lésions pouvant être vues et palpées.

Protection absolue. — Elle est rare. L'inoculation d'épreuve ne provoque aucun phénomène inflammatoire et l'organisme se comporte exactement comme s'il s'agissait de l'injection d'un microbe inoffensif.

Protection relative. La plus commune. Cette éventualité est fréquemment observée quand le microbe détermine des phénomènes de suppuration.

Il se forme, chez les témoins, une tuméfaction chaude rouge, entourée d'une zone œdémateuse plus ou moins étendue, puis la fluctuation apparaît au centre, et enfin l'abcès s'ouvre à la peau ; la suppuration met alors un temps assez long à se tarir ; la cicatrisation est lente en raison des décollements qui se sont produits dans le tissu cellulaire sous-cutané. D'autres fois, chez certains animaux (cobayes) les microbes pyogènes ont une tendance escarriante : la peau d'abord rouge devient noirâtre, en même temps que le tissu œdématisé durcit et se transforme en un placard de tissu ligneux ; les tissus morts s'éliminent alors en une large escarre, laissant à nu une surface cruentée qui met un certain temps à se cicatriser.

Dans tous ces cas, la région protégée par les antivirus, montre un petit abcès localisé, autour duquel les phénomènes inflammatoires sont très peu accentués ; le pus se forme rapidement, il est éliminé et la cicatrisation s'opère très vite.

Donc deux caractères : limitation des lésions, évolution accélérée. Parfois dans des cas très heureux, tels que ceux de Kostromine (expérience classique, cobaye-staphylocoque), on observe une simple infiltration, au lieu d'un abcès volumineux ou d'une septicémie.

Protection nulle. — Eventualité exceptionnelle ; c'est que la protection n'a pas été assurée convenablement ou que la virulence microbienne est très grande.

II. Les causes de ces variations.

On doit insister sur ce fait que, pour une espèce animale et pour un microbe donnés, l'immunité locale ne joue qu'entre certaines limites : virulence moyenne pour le germe, réceptivité moyenne pour le terrain. Ce sont là les conditions optimales pour l'observation de la protection locale. Il faut que le microbe donne un foyer inflammatoire collecté et qu'une réaction locale, franche, ait le temps de se constituer.

Il faut se rappeler que l'infection et l'immunité locales sont la résultante d'un conflit dans lequel interviennent de très nombreux facteurs : l'espèce animale, la résistance individuelle, la sensibilisation antérieure, la nature du filtrat, ses modalités d'emploi (dose, voie d'application, temps écoulé depuis la préparation), l'espèce microbienne, sa virulence, le nombre de microbes injectés. Tous ces éléments peuvent varier isolément. On ne doit donc pas s'étonner que, pour des expériences théoriquement aussi simples, dans lesquelles les résultats devraient être nets et faciles à interpréter, il y ait de si grandes discordances.

B) EXTENSION REGIONALE.

L'immunité locale ne reste pas toujours strictement limitée au territoire où l'on a appliqué l'antivirus, il arrive qu'elle s'étende plus ou moins à l'entour.

Cette extension peut se faire :

En surface : ce qui est le cas quand on pratique des cuti-vaccinations en nappe. Il arrive ainsi que, chez de petits animaux, presque tout le tégument soit protégé, sans qu'il y ait encore une immunité générale.

En profondeur, l'extension est moindre. Quand on a employé l'antivirus en pansements, le tissu cellulaire sous-cutané participe très souvent à l'immunité du derme, mais ce n'est pas constant. Quant à la constatation de l'immunité du péritoine, lorsque c'est la peau de l'abdomen qui a été préparée, on doit l'interpréter comme une manifestation d'immunité générale vraie, et non comme une extension de la protection locale.

C) IMMUNITE GENERALE.

Il y a immunité générale, après application d'antivirus, quand l'inoculation d'épreuve, pratiquée en un autre point de l'organisme, n'est pas suivie d'effet pathogène. La protection doit donc s'observer, quelle que soit la voie d'introduction du virus.

Cette immunité générale peut résulter de l'emploi de l'antivirus par n'importe quel mode : épidermique, intra-dermique, sous-cutané, intra-péritonéal, intra-veineux, per os. Mais ce sont les voies intra-dermique, intra-péritonéale et intra-veineuse qui conviennent le mieux.

Expériences de Besredka et Golovanoff (v. cholérique), Golovanoff (colibacille), Ebert et Saschina (staphylocoque), Averill et Meyer (b. d'Aertrycke), Grumbach (staphylocoque, streptocoque) ; Bertini (staphylocoque), expériences personnelles avec le v. cholérique chez le cobaye et le staphylocoque chez le lapin.

Il faut un certain temps pour qu'une immunité générale s'établisse. Parfois ce temps est court : 12 heures ou même 6 heures dans l'expérience de Besredka et Golovanoff (antivirus cholérique intra-veineux, inoculation d'épreuve également intra-veineuse). Le plus souvent il faut plusieurs jours ; ainsi Averill et Meyer remarquent que l'injection sous-cutanée protège tout le tégument, mais seulement si le microbe n'est pas injecté avant 48 ou 72 heures. Bertini a également constaté qu'un délai de plusieurs jours est nécessaire.

La valeur de cette immunité est variable : parfois complète,

d'autres fois à peine ébauchée. Il est difficile de se faire une idée de sa durée ; nous l'avons constatée chez le cobaye un mois après l'inoculation intra-dermique d'antivirus cholérique.

Il ne semble pas qu'il y ait de « phase négative » lors de l'immunisation par antivirus.

Cette immunité n'est pas constante. Miller n'a une protection marquée que si l'inoculation est faite dans la zone préparée. De Jeney fait une observation semblable. Mallory et Marble ne sont pas arrivés à obtenir une immunité générale, même par des inoculations répétées d'antivirus staphylococcique chez le rat. Et l'inoculation intradermique d'antivirus diphtérique n'a pu donner une immunité générale chez le cobaye (expérience personnelle).

D) ANAPHYLAXIE.

Les rapports des antivirus avec les phénomènes anaphylactiques peuvent être envisagés de deux façons : au point de vue des phénomènes anaphylactiques classiques et du phénomène de Sanarelli-Shwartzman.

Anaphylaxie classique. — On n'a jamais décrit de choc anaphylactique ou d'équivalent après des injections répétées d'antivirus. Il n'y a pas seulement absence des manifestations cliniques de l'anaphylaxie, mais il n'y en a même pas les tests hématologiques, puisque l'injection d'antivirus est toujours suivie de leucocytose avec polynucléose.

Il ne semble donc pas que les antivirus puissent sensibiliser l'organisme. Il n'y a qu'une seule expérience, celle de Rivalier, qui puisse soulever l'hypothèse d'une sensibilisation par les filtrats-vaccins : l'injection intra-veineuse d'antivirus streptococcique augmente les lésions produites par une inoculation cutanée d'une culture virulente.

Phénomène de Sanarelli-Shwartzman. — Lorsqu'on injecte sous la peau d'un lapin quelques dixièmes de centimètres cubes de culture filtrée de certaines souches microbiennes, il ne se produit rien de bien particulier, si ce n'est un peu d'infiltration, parfois un peu de congestion et d'œdème ; mais si le lendemain on fait une seconde injection, cette fois dans les veines, d'une petite quantité du même filtrat, il se produit dans les heures qui suivent une réaction hémorragique de la peau à l'endroit même où la première injection a été faite.

Shwartzman a constaté qu'on ne réalise pas ce phénomène avec n'importe quel antigène. Sont actifs seulement les produits de culture de certaines souches microbiennes, telles que les microbes du groupe coli-typhique-paratyphique, dysentérique, méningocoque, pneumocoque. Le vibron cholérique est

ajouté à cette liste par Gratia. Le staphylocoque est inactif.

Shwartzman prépare ses filtrats actifs de deux façons : il filtre sur bougie ou bien des cultures en bouillon laissées 6 jours à 37°, ou bien des émulsions en eau physiologique de cultures de 24 heures sur gélose. Burnet prétend avoir de meilleurs résultats avec de vieilles cultures en bouillon ; aussi pense-t-il que les principes actifs sont des endotoxines.

Shwartzman a montré que ces principes actifs résistent à 100° et Gratia qu'ils ne semblent pas être dialysables.

Nous avons répété ces expériences avec la technique suivante :

Animal sensible, le lapin. Injection préparante : dans la peau de l'oreille qui, comme le dit Gratia, est très accessible, commode. Quantité d'antivirus injectée : 0,5 c.c. Injection déchainante intraveineuse : 1 c.c., 24 heures après. Ces expériences ont été faites avec les antivirus du staphylocoque, du bacille typhique et du vibron cholérique. Elles ont, toutes, donné des résultats négatifs.

Ce n'est pas la souche microbienne employée qui est responsable de ce résultat, car le filtrat de 6 jours d'une culture en bouillon des mêmes souches de bacille d'Eberth ou de vibron cholérique, reproduisait le phénomène de l'allergie hémorragique.

Donc, les antivirus ne sont pas capables de déterminer d'état allergique. Il serait intéressant de savoir quelle est la condition déterminante du phénomène qui existe dans un cas (culture jeune) et n'existe plus dans l'autre : disparition dans les cultures anciennes d'une substance déclanchante ou apparition d'une substance inhibitrice.

E) TOXICITE.

L'antivirus étant un complexe, un ensemble de propriétés différentes et une somme de produits de la vie du microbe, il n'est pas étonnant qu'il puisse avoir parfois une action nocive. Ainsi, il est évident que les antivirus préparés à partir du bacille diphtérique et surtout du bacille tétanique, renferment la toxine du microbe en plus ou moins grande quantité ; mais il suffit de chauffer les filtrats pour détruire les substances dangereuses. De même l'antivirus tuberculeux renferme de la tuberculine.

Il faut cependant remarquer que l'action nocive des antivirus n'est guère à redouter, et cela pour plusieurs raisons : d'abord, parce que la préparation de l'antivirus exige un séjour prolongé à l'étuve, et l'on sait que les microbes sont souvent altérés dans les vieilles cultures. Ensuite, parce que les antivirus sont surtout employés par la voie cutanée, souvent même en simple pansement : c'est là la voie d'introduction qui se prête le moins à la production d'accidents toxiques ; tandis que la voie intraveineuse, qui permettrait davantage la réalisation de ces accidents, n'est presque jamais employée dans

l'immunisation par bouillons vaccinés. Enfin, on ne se sert presque jamais d'antivirus préparés pour des microbes vraiment toxigènes (bacilles diphtérique, tétanique, botulinique), les antivirus les plus couramment employés correspondant aux microbes pyogènes qui ne produisent guère de toxines. C'est ainsi que J.-C. Acosta et F.-L. Acosta ont pu injecter à des lapins des doses élevées d'antivirus streptococcique (5 cc. par kg. de poids) sans déterminer chez eux aucun phénomène toxique. L'antivirus cholérique chauffé (100-120°) n'est pas dangereux puisque Besredka et Golovanoff ont pu injecter à un cobaye de 420 gr. jusqu'à 20 cc. à la fois (10 cc. dans le péritoine et 10 cc. sous la peau), sans le rendre malade.

Aussi n'a-t-on cité que de très rares exemples d'effet nocif.

Kerman et Schriro ont signalé une action toxique à long terme, apparaissant après trois mois.

Markovitch a observé la mort de cobayes par intoxication (sans infection microbienne) à la suite d'inoculation intrapéritonéale d'antivirus tuberculeux, ce qui n'a rien d'étonnant : le bouillon-filtrat employé renfermant sûrement de la tuberculine.

Rivalier a constaté qu'un filtrat streptococcique qui protège par inoculation sous-cutanée, injecté dans les veines (35 c.c. en six fois), semble au contraire favoriser l'extension de la lésion provoquée par l'inoculation d'une culture vivante de streptocoques. Dans ce cas, c'est la voie intra-veineuse qui a été employée ; peut-être aussi, intervient-il un phénomène de sensibilisation.

Enfin, on observe parfois une irritation localisée à la région traitée par les antivirus : réaction inflammatoire légère, induration du tégument, et, exceptionnellement, avec l'antivirus cholérique, un œdème local suivi d'une escarre sèche (Balteanu et Tudoranu).

Malgré la rareté de ces accidents toxiques, il faut cependant les prévoir. La prophylaxie n'en est pas difficile : se méfier de la voie endoveineuse, et, dans le cas d'antivirus de microbes toxigènes, n'employer que des filtrats préalablement chauffés.

III. LE FACTEUR TEMPS.

DEBUT.

L'immunité conférée par les antivirus, en application locale, apparaît rapidement : on la constate généralement 24 heures après, parfois plus tôt. Besredka et Golovanoff ont observé que, par l'injection d'antivirus cholérique dans les veines, l'immunité a pu être constatée après 12 heures, et dans un cas après 6 heures. Mallory et Marble donnent le chiffre de 8 heures. De fortes doses d'antivirus en ingestion ne demandent que 48 heures chez la chèvre pour donner une immunité générale contre l'infection mélitococcique (Huri).

Il faut évidemment un peu plus longtemps pour que cette

immunité, de locale, devienne générale : quelques jours, une ou deux semaines. Toutefois, Averill et Meyer ont noté que 2 à 3 jours suffisaient pour que l'immunité s'étende à tout le tégument. Besredka soutient que la cuti-vaccination en nappe protège tout le revêtement cutané, ce qui laisse entendre que ce résultat est obtenu aussi rapidement que la prévention locale.

L'inoculation simultanée de microbes et d'antivirus n'entraîne généralement qu'une protection médiocre. Contrairement à l'opinion admise, Kandiba et Sadovski prétendent que c'est pourtant dans ces conditions-là que l'action immunisante de l'antivirus est la plus marquée (expériences avec le streptocoque gourmeux chez le Poulain) ; il est vrai que leurs animaux possédaient déjà une certaine immunité générale, ce qui modifie les conditions de l'expérience.

DUREE.

D'après Besredka, la durée de l'immunité s'établissant à la suite de l'injection sous-cutanée d'antivirus cholérique est d'au moins 15 jours ; après 3 semaines, les animaux préparés se comportent comme des animaux neufs. L'immunité persiste une semaine pour Gratia (1), 8 à 10 jours pour Miller. Elle n'a pas encore disparu : 15 jours après des injections intra-dermiques (Mallory et Marble), 11 jours après de simples pansements (Kosmodiemansky et Panina). Une méthode indirecte pour apprécier ce temps est la recherche de la perméabilité cutanée à l'encre de Chine : l'action inhibitrice sur la diffusion du colorant se fait sentir encore 12 jours après l'injection d'antivirus.

Cependant, pour certains auteurs, la durée de cette immunité serait bien plus courte : quelques heures (Bertini), 3 jours pour Kepinow, qui fait de cette fugacité un caractère essentiel.

IV. COMPARAISON AVEC LES RESULTATS OBTENUS PAR D'AUTRES PRODUITS MICROBIENS.

ANTIVIRUS MINERAL.

Quand un microbe s'est développé pendant quelque temps dans un milieu de culture minéral, il apparaît, dans ce milieu, un pouvoir inhibiteur pour le développement de cette bacté-

(1) C'est là une protection cutanée non spécifique obtenue avec du bouillon.

rie. Les expériences suivantes montrent que ce milieu est doué également d'un pouvoir immunisant *in vivo*.

1° Recherche du pouvoir immunisant.

On a suivi la technique habituellement employée pour mettre en évidence le pouvoir immunisant d'un bouillon-filtrat. L'expérience a été faite avec le bacille pyocyannique. On injecte dans le derme de la paroi abdominale d'un cobaye deux c.c. du filtrat minéral correspondant. Un autre cobaye est préparé de la même façon avec un antivirus en bouillon peptoné. Le lendemain, chez ces deux cobayes, on inocule, dans le derme de la région préparée, deux c.c. d'une culture de pyocyannique datant de 24 heures. Un troisième cobaye neuf, qui sert de témoin, est aussi inoculé. Chez le témoin, il se développe un gros abcès. Le cobaye qui a reçu du bouillon-filtrat ne présente qu'un petit nodule induré qui se résorbe en quatre à cinq jours. Chez le cobaye préparé avec le filtrat minéral, il ne se forme également qu'un nodule, mais un peu plus gros, plus induré et persistant plus longtemps (environ huit jours).

Donc, le milieu minéral vacciné, employé préventivement, augmente la résistance à l'infection et confère une certaine immunité locale. Mais cette protection est cependant inférieure à celle obtenue par l'antivirus préparé avec du bouillon.

2° Recherche de la fonction antigène de ce milieu minéral vacciné.

Le filtrat minéral dans lequel s'est développé le paratyphique B est inoculé à un cobaye. On fait deux injections sous-cutanées de 3 c.c., séparées par un intervalle de 24 heures. Avant la première injection, on cherche dans le sérum de ce cobaye le pouvoir agglutinant pour le paratyphique B : il y a agglutination, mais incomplète, à 1/10. Huit jours après la deuxième injection, on constate qu'il y a eu production nette d'agglutinines puisque l'agglutination se produit à 1/100.

Cet antivirus obtenu en milieu minéral présente un intérêt pratique : comme il ne renferme pas de peptone, il peut être employé par la voie intra-veineuse, au même titre que les vaccins microbiens sans peptone préparés par Pinoy et Lantz.

FILTRATS RECENTS NON ENCORE VACCINES.

Il y a là tous les degrés entre l'action de l'antivirus vrai et celle du bouillon simple : cela dépend de l'âge de la culture. Mais très tôt, le filtrat est doué d'une propriété importante : il acquiert une certaine spécificité. Rappelons que l'antivirus a, au moins, l'efficacité des substances protéiques simples (bouillon ordinaire). Besredka fait remarquer que la substance spécifique contenue dans les filtrats apparaît de bonne heure, puisqu'une culture de vibrions cholériques en bouillon, âgée de 24 heures, tuée par la chaleur est déjà douée d'un pouvoir préventif, ce qui n'est pas le cas d'une culture sur gélose,

tuée dans les mêmes conditions et émulsionnée dans l'eau physiologique. Dans un bouillon-filtrat il s'ajoute aussi des éléments provenant de la vie du microbe (facteur inhibiteur, produits de dégradation du métabolisme bactérien), qui font qu'un antivirus colibacillaire ou pyocyanique agit mieux que le simple bouillon, même pour une infection différente. Pour toutes ces raisons, on comprend qu'il est préférable que le microbe se soit développé quelque temps dans le milieu de culture.

VACCINS MICROBIENS.

Besredka a constaté que les résultats étaient bien meilleurs quand les vaccins appliqués localement étaient débarrassés des corps microbiens. Par contre, Cantani affirme que les suspensions microbiennes ont une action immunisante nettement supérieure à celle des bouillons-filtrats.

TOXINE.

Les rapports des antivirus avec les toxines microbiennes, au point de vue de l'immunité locale, n'ont été envisagés que par Kandiba et Sadovski, pour la vaccination du cheval contre le streptocoque de la gourme. La toxine de ce microbe n'a une action protectrice, en application locale, que chez des animaux partiellement immunisés.

En effet, chez des poulains convalescents de la gourme, la toxine en injection intra-dermique protège aussi bien que l'antivirus contre l'inoculation virulente faite trois jours après. Par contre, chez des animaux n'ayant jamais eu la gourme, les surfaces préparées par la toxine ont présenté des réactions inflammatoires aussi marquées que celles des surfaces témoins, à l'injection d'épreuve. Enfin, l'inoculation simultanée de toxine et de culture vivante, en quantités égales, donne des réactions très marquées (abcès nécrotique) et beaucoup plus que sur les surfaces très marquées. La toxine chauffée une demi-heure à 60° perd ses propriétés nocives. Ce toxoïde protège aussi bien que l'antivirus.

Donc, dans certaines conditions, l'antigène modifié sous forme de toxoïde peut donner un résultat curatif, presque aussi rapidement que l'anticorps correspondant.

BACTERIOPHAGE.

On n'a guère comparé l'effet préventif de l'antivirus et celui du bactériophage, qui a été employé surtout dans un but thérapeutique.

Gratia, Alexeef, Ilitch et Duran-Reynals ont obtenu, par injections intra-dermiques de lysat bactériophagique, une immunité locale. On comprend d'ailleurs que dans la réalisation d'une protection locale, l'action du bactériophage doit être

au moins égale à celle du bouillon ordinaire, et que, en plus des protéines du milieu, interviennent des substances d'origine microbienne gardant un caractère spécifique, et peut être aussi le principe lytique.

V. SPECIFICITE DE L'IMMUNITE.

Les antivirus, en application locale, exercent une action immunisante : c'est un fait indéniable. Mais un problème qui est toujours en discussion est celui de la spécificité de leur action. Besredka et, à sa suite, de nombreux chercheurs ont admis qu'il y avait une spécificité rigoureuse, les antivirus ne protégeant que contre le microbe avec lequel ils ont été préparés. Cette affirmation n'a pas toujours été admise et des faits contradictoires lui ont été opposés.

Il faut donc examiner successivement les arguments des partisans et ceux des adversaires de la spécificité, puis essayer de conclure.

1. LES ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA SPECIFICITE.

Besredka admet que la spécificité est une caractéristique essentielle des antivirus.

Le prototype de ses expériences est celle-ci, réalisée en collaboration avec Golovanoff, pour rechercher la spécificité de l'antivirus cholérique : ils injectent à des cobayes du filtrat dans la peau, dans le péritoine ou dans les veines. 24 heures après, inoculation intra-veineuse d'une dose mortelle de vibrions cholériques. Les animaux préparés ne meurent que dans la proportion de 1 sur 5 ; les témoins meurent tous ; les cobayes préparés avec du bouillon ou de l'antivirus staphylococcique se comportent comme les témoins.

De nombreux travaux tendent également à démontrer la spécificité :

Parmi ces travaux on peut citer : Urbain, Golovanoff, Gigavo, Alexeef, Averill et Meyer, Esterlin, Merten et Esterlin, Grumbach, Biolato, Kitaura, Kosmodiemanski et Panina, Sokoloff et Lokhoff, Kissine, Carrère, Polef, Arkanghelsky, Kandiba et Sadovski. Presque tous ces travaux dont l'énumération serait trop longue, sont étudiés par Besredka dans un article du « Journal of immunology ».

Mais les uns admettent une différence fondamentale : l'antivirus protège, tandis qu'un antivirus non spécifique ou une substance protéique quelconque n'ont pas d'action. Ainsi Kolath et Herfrath admettent que le bouillon ordinaire injecté

dans la peau chez le lapin n'a aucune action protectrice vis-à-vis du staphylocoque.

Les autres, les plus nombreux, tout en admettant la supériorité évidente de l'antivirus, reconnaissent à d'autres substances protéiques un pouvoir de protection, mais moins marqué. Par exemple Averill et Meyer notent, pour l'infection par le bacille d'Aertrycke, une supériorité de l'antivirus sur le bouillon simple quand la souche microbienne est virulente. Esterlin, avec l'inoculation intra-pleurale de *b. pyocyanique* note qu'un filtrat non spécifique augmente légèrement la résistance, mais que la protection est bien plus grande avec l'antivirus pyocyanique.

Merten et Esterlin : l'inoculation intra-péritonéale d'une dose mortelle de vibrions septiques est rendue inoffensive par le bouillon-filtrat spécifique et non par l'antivirus colibacillaire ou par le bouillon ordinaire.

2. LES ARGUMENTS CONTRE LA SPECIFICITE.

Il y a également de très nombreuses expériences qui démontrent que, si l'antivirus spécifique exerce bien une action locale, les antivirus non spécifiques, le bouillon, le sérum, le jus de viande, le blanc d'œuf dilué, appliqués dans les mêmes conditions, protègent aussi bien. Il s'agirait donc d'une action protéinique non spécifique.

On pourrait citer les travaux de Mallory et Marble, Condini, Rivers et Tillet, Miller, Friedlander et Toomey, Meyer et Batchelder, Gay et Morrison, Kerman et Schriro, Gratia.

1. Expériences de Gratia avec le staphylocoque. Injection intra-dermique, à des cobayes, de différents produits : bouillon ordinaire, culture de staphylocoques lysés (par le procédé Jaumain ou par le bactériophage) : il y a dans tous les cas une immunité égale qui persiste au moins une semaine.

2. Avec la bactéridie charbonneuse. L'injection intra-dermique du bouillon protège le cobaye contre l'infection charbonneuse.

On peut rapprocher ces expériences de celles sur la protection du péritoine, par injection de bouillon intra-péritonéal, contre l'infection cholérique et streptococcique (Issaëff et Bordet), pyocyanique (Arloing et Langeron).

Ce n'est pas en ajoutant quelques expériences à une liste fort longue que l'on pourra tirer une conclusion. Il vaut bien mieux essayer de comprendre les raisons de si grandes divergences.

1° Ces nombreuses expériences, souvent contradictoires, semblent montrer que les antivirus assurent une protection réelle, souvent supérieure à celle du bouillon peptoné ordinaire ; mais la spécificité n'en est pas prouvée pour cela, et,

malgré quelques opinions contradictoires, un antivirus protège même contre des germes différents. Comme pour l'effet inhibiteur *in vitro*, l'action immunisante *in vivo* semble en rapport avec les produits de dégradation protéique que renferme ce milieu vacciné.

C'est ainsi que l'on peut expliquer les discordances entre certaines expériences, et saisir la raison pour laquelle on a pu croire à la spécificité alors qu'elle n'était pas en jeu. Le raisonnement est généralement celui-ci : on prend un microbe de pouvoir pathogène réel pour le cobaye, tel que le bacille pyocyannique, et, en essayant diverses substances, on constate qu'aucune d'elles n'agit aussi bien que l'antivirus spécifique. C'est là l'expérience d'Æsterlin, expérience classique, et surtout citée en raison de sa prétendue valeur démonstrative. Mais on oublie que le filtrat de culture pyocyannique a une action très marquée sur tous les autres microbes, qu'il renferme de la pyocyanase, et que ses vertus thérapeutiques sont bien connues.

On a des résultats entièrement différents si l'on répète ces expériences avec le bacille de Malassez et Vignal, agent de la pseudo-tuberculose des rongeurs, très pathogène pour le cobaye.

Expérience personnelle : un lot de cobayes reçoit en injection pleurale 1 cc. d'antivirus pyocyannique et un 2^e lot reçoit de l'antivirus pseudo-tuberculeux. Le lendemain, injection à tous les cobayes d'une dose mortelle de bacilles pseudo-tuberculeux (0,2 c.c. d'une culture en bouillon âgée de 24 heures). Les cobayes préparés avec l'antivirus pyocyannique résistent, les cobayes préparés avec l'antivirus tuberculeux meurent (3 sur 4).

La conclusion tirée de l'expérience d'Æsterlin, et de nombreux faits semblables, est donc erronée. Très souvent on a cru voir intervenir la spécificité parce que l'on avait employé un antivirus particulièrement actif en le comparant à un autre qui l'était moins. Les antivirus les plus efficaces *in vivo* sont également ceux qui ont le pouvoir inhibiteur le plus fort *in vitro* ; ce sont les bouillons-filtrats provenant de cultures dans lesquelles le développement microbien a été très abondant ; ce sont souvent aussi et en même temps des bouillons vaccinés par des microbes ayant des propriétés fermentaires développées, et en particulier un pouvoir protéolytique élevé.

Il y a donc, à ce sujet, possibilité d'établir une véritable échelle de valeurs, une gamme d'efficacité pour les antivirus, selon leur richesse en produits de désintégration. En premier lieu viennent le pyocyannique et le proteus puis le cholérique, le colibacille, le staphylocoque et le paratyphique B. Ces antivirus sont souvent pratiquement interchangeable.

Donc, souvent, la raison des discordances est que l'on a mal interprété l'action des antivirus.

2° Une autre raison est que, dans l'établissement de cette immunité locale, l'action topique des antiviruses n'est pas uniquement celle d'un revêtement protecteur qui protège passivement et exclusivement la région où il a été appliqué. L'antivirus provoque des modifications générales de l'organisme : il faut donc faire intervenir le terrain. Et ce rôle du terrain relève du domaine de la spécificité.

La spécificité intervient :

— **Localement**, en coordonnant les réactions cellulaires (Metalnikof) et, peut-être, par le mécanisme des anticorps locaux.

— **Sur l'organisme entier**, par plusieurs mécanismes : par l'action opsonique sur la phagocytose, par les anticorps et l'immunité générale. Enfin, citons pour mémoire (1) que, sur un organisme sensibilisé en état d'allergie, les antiviruses peuvent agir comme les vaccins microbiens en désensibilisant, en provoquant un choc, mais cette éventualité est rare : elle n'est réalisée que, par exception, quand les antiviruses sont employés par voie intra-veineuse (p. ex. dans la fièvre typhoïde).

En conclusion, on donnera raison à la fois aux partisans et aux adversaires de la spécificité car, selon les cas, les uns ou les autres sont dans le vrai. On est encore forcé de répéter que dans l'action des antiviruses, il y a plusieurs facteurs qui s'entremêlent, mais qui évoluent chacun pour leur compte ; et selon la prédominance de l'un ou de l'autre, les résultats sont différents, c'est ce qui donne successivement raison aux opinions les plus contradictoires.

VI. FACTEURS QUI FONT VARIER L'IMMUNITÉ LOCALE.

A) TERRAIN.

C'est un terme vague dans lequel il faudrait distinguer des éléments précis. On n'a étudié jusqu'ici que l'influence de l'âge et de l'infection antérieure.

L'âge. — Les animaux trop jeunes ne peuvent être protégés (expérience de Kandiba et Sadowsky avec le streptocoque chez le chat).

L'infection antérieure. — Le développement d'une infection dans un organisme peut y développer soit un état d'immunité soit un état de sensibilisation. Il n'y a pas d'exemple

(1) Car ce mécanisme n'intervient que dans l'action thérapeutique curatrice, et non pas dans l'effet immunisant des antiviruses.

qu'une sensibilisation antérieure ait gêné l'action immunisante des antivirus.

Le développement d'un certain degré d'immunité générale favorise considérablement l'établissement d'une immunité locale. Les expériences déjà citées de Kandiba et Sadowski ont montré que, chez des animaux partiellement immuns, une simple irritation locale non spécifique donne le même résultat que l'emploi d'antivirus chez des animaux neufs. Nous avons pareillement constaté que chez des lapins ayant acquis une immunité partielle contre le staphylocoque, le bouillon protège aussi bien que l'antivirus.

B) ANESTHESIE LOCALE.

Nakagawa a étudié l'influence de l'anesthésie locale sur l'établissement de l'immunité par application d'antivirus, et il a constaté que l'anesthésie locale diminuait beaucoup l'effet immunisant des antivirus.

Des cobayes reçoivent une injection intra-cutanée de novocaïne puis ils sont pansés à l'antivirus streptococcique (en pommade). Ces cobayes ne bénéficient pas de l'anesthésie locale dans la même mesure que les témoins pansés à l'antivirus seul : l'inoculation de streptocoques, bien que pratiquée dans l'aire de l'antivirus donne lieu à des lésions cutanées précoces et graves, avec suppuration étendue. La protection n'est tout de même pas nulle, puisque une même dose de culture de streptocoques tue un cobaye neuf en vingt-quatre heures.

Les cobayes anesthésiés, pansés à l'antivirus au ventre, puis soumis à la cuti-infection, se comportent différemment, suivant qu'ils ont reçu de la novocaïne dans la peau du dos ou dans la peau du ventre. Dans le premier cas, ils présentent des lésions discrètes, se rapprochant de celles que l'on observe chez les cobayes cutivaccinés, non anesthésiés ; dans le second cas, les lésions sont profondes et étendues, se rapprochant de celles que l'on observe chez les cobayes témoins, n'ayant pas été pansés à l'antivirus. Cette diminution de l'immunité est limitée à la région soumise à l'anesthésie.

Cette conclusion proposée par Nakagawa, admise par Besredka ne s'impose pas. Car, dans ces expériences, il manque des témoins : des animaux soumis à l'anesthésie locale, puis inoculés avec du streptocoque. On sait, en effet, que les infections se propagent beaucoup plus facilement dans les tissus anesthésiés que dans les tissus sains (Mela). Peut-être que les animaux anesthésiés, mais non pansés à l'antivirus, présenteraient des lésions inflammatoires encore plus étendues. Dans ce cas, on devrait conclure que les antivirus ont un effet immunisant réel, même dans une zone anesthésiée.

Quoiqu'il en soit, ces expériences tendent à montrer que le système nerveux intervient dans la production de l'immunité locale, ce qui ne saurait étonner, Métalwikow ayant montré la grande importance du facteur nerveux dans le déterminisme de l'immunité.

C) MEDICAMENTS EN APPLICATION LOCALE.

Certains médicaments favorisent, on serait même tenté de dire « mordant » , l'action topique des antiviruses. Ce sont l'adrénaline et l'insuline.

L'adrénaline a été associée par Poleff à l'antivirus staphylococcique pour protéger l'œil du lapin : l'adrénaline empêchait le développement de toute réaction inflammatoire.

L'insuline, en application locale, renforcerait nettement l'action de l'antivirus. Elle agirait, non pas par action hypoglycémisante, mais par une stimulation directe des tissus.

D) FACTEUR REGIONAL.

On peut se demander si toutes les régions de l'organisme sont également aptes à se laisser protéger par l'application d'antivirus. D'après les expériences déjà citées et d'après les observations thérapeutiques, il est facile de répondre que les antiviruses agissent également bien partout, quel que soit l'endroit où ils sont appliqués. L'appareil oculaire ne fait pas exception à la règle, mais des raisons de commodité expérimentale font que l'étude de l'immunité locale y est particulièrement aisée et donne lieu à des considérations théoriques importantes.

L'immunité oculaire. — L'autonomie et l'isolement relatifs de l'œil vis-à-vis du reste de l'organisme, lui ont donné une place à part en face de l'infection et de l'immunité. Système clos ne communiquant avec l'économie que par une circulation sanguine et lymphatique très particulière, protégé en avant par une membrane ectodermique dépourvue de vaisseaux, l'œil ne participe que d'une façon très relative aux réactions infectieuses ou immunologiques générales de l'organisme. Cette indépendance de l'œil, constatée aussi bien dans les infections spontanées que dans les maladies expérimentales, l'a toujours fait considérer par les biologistes comme le milieu le plus propice à l'étude de l'infection et de l'immunité locales. La cornée, organe directement accessible, de structure histologique particulièrement simple, est le tissu de choix pour suivre avec facilité le développement d'une infection ; d'autre part, l'existence d'un organe pair, pouvant servir de témoin, ajoute une commodité de plus à cette étude.

Aussi est-il d'un très grand intérêt, au point de vue de l'immunologie générale d'étudier les **réactions spéciales de l'œil vis-à-vis des antiviruses**.

C'est Carrère (de Montpellier) qui, le premier, entreprit l'étude de l'immunité oculaire et essaya d'en préciser le mécanisme.

Ses expériences furent faites, avec des bouillons-vaccins staphylococciques, streptococciques et pneumococciques chez le lapin et le cobaye, le même animal servant à la fois, par l'un de ses yeux, d'animal d'expérience, et par l'autre œil, de témoin.

L'œil droit de l'animal reçoit toutes les heures environ pendant cinq à six heures, deux gouttes de bouillon-vaccin, l'œil gauche recevant du bouillon ordinaire. Le lendemain ou le surlendemain, inoculation d'épreuve intracornéenne. Aussitôt après l'introduction des staphylocoques, la cornée, de chaque côté, présente une infiltration blanchâtre autour du point de pénétration des germes. Mais le lendemain, alors que l'infiltration s'étend à la presque totalité de l'œil témoin, elle reste stationnaire ou diminue dans l'œil vacciné. Après 48 heures, celui-ci reprend son aspect normal cependant que l'œil témoin est le siège d'une violente inflammation qui aboutit, en une quinzaine de jours, à l'atrophie du segment antérieur.

Des résultats semblables s'observent lorsque l'antivirus, au lieu d'être instillé dans le cul-de-sac conjonctival, est injecté sous la conjonctive. Ces modes de vaccination protègent contre l'inoculation dans la cornée ou dans la chambre intérieure, ils ne protègent pas contre l'inoculation dans le vitré ; seule, la vaccination par inoculation dans la chambre antérieure protège le vitré.

De nombreuses expériences ont fait suite à celle de Carrère et ont toutes, dans l'ensemble, abouti aux mêmes résultats.

Kissine et Basilevskaia constatent l'action préventive et curative des antivirus staphylococciques et pneumococciques sur la cornée du cobaye. Tchirkovsky et Dymschitz obtiennent des résultats particulièrement nets avec l'antivirus employé en pommade. Belonovsky et Miller produisent une conjonctivite chez le lapin avec des mucosités pharyngées de scarlatineux, et l'en préservent par vaporisation d'antivirus. Blagovetchensky, enfin, montre l'action aussi bien curative que préventive de l'antivirus dans les infections oculaires à staphylocoques chez le cobaye et chez l'homme.

Des expériences de même ordre sont faites par Poleff, sur le lapin, en employant l'antivirus staphylococcique ; de plus cet auteur constate que la protection locale est particulièrement renforcée par l'addition d'adrénaline. En effet, on ne note pas dans l'œil qui reçoit le mélange antivirus + adrénaline, la légère réaction inflammatoire qui apparaît dans l'œil traité par l'antivirus seul.

De toutes ces expériences se dégage la notion de facilité et de rapidité d'immunisation locale de l'appareil oculaire.

La **spécificité** de cette immunisation est prouvée par le fait que la plupart des expérimentateurs prenaient soin d'injecter, dans les yeux servant de témoin, du bouillon ordinaire ou du bouillon ascite, pour éliminer l'effet protéinothérapique. Elle s'affirme plus nettement encore dans les expériences de Spassky : chez 24 animaux il fait des injections préventives de substances non spécifiques : bouillon, solution de peptone à 1 %, lait bouilli, vaccin antistreptococcique ou antityphique, puis 24 heures après, il inocule du virus staphylococcique :

une seule fois, il y eut protection, trois fois le résultat fut faiblement positif, 20 fois il fut nettement négatif.

Quel est le **mécanisme** de cette immunité ?

Les recherches de Kissine et de Bazilovski montrent qu'elle ne saurait être imputée à la formation d'anticorps dans les humeurs de l'œil ; les études histologiques de Carrère tendent à prouver qu'elle serait due à une immunisation locale des cellules.

Kissine et Bazilovsky prélèvent l'humeur aqueuse d'un œil vacciné, ayant résisté à l'inoculation des vibrions cholériques, et constatent qu'elle reste un excellent milieu de culture in vitro pour les vibrions ; il en est encore de même après l'addition d'alexine qui aurait dû rendre actif un ambocepteur spécifique, s'il existait. Enfin la transfusion croisée des humeurs aqueuses d'un œil vacciné et d'un œil témoin ne modifie en rien l'évolution de l'infection expérimentale.

Carrère examine les processus histologiques qui ont lieu au niveau des tissus inoculés après imprégnation d'antivirus : les lames de la cornée sont intactes, la réaction inflammatoire est discrète, l'infiltration leucocytaire est minime et se résorbe rapidement ; les microbes ont complètement disparu au bout de 48 heures. Les lésions sont, au contraire, profondes et intenses dans l'œil témoin. Il semble que, sous l'influence des antivirus, les cellules et les tissus de l'œil deviennent indifférents à l'égard des germes pathogènes, d'où arrêt rapide du processus infectieux et réparation intégrale des lésions. Carrère note l'absence de phagocytose et il ne donne aucune explication sur les causes de la disparition des microbes ; mais il n'étudie le développement de l'infection que 24 heures au plus tôt après l'inoculation intra-cornéenne d'épreuve : la phagocytose peut donc avoir été plus précoce.

C. MECANISME DE L'IMMUNITÉ

Comment expliquer cette immunité ? Plusieurs théories ont été émises. On sait que c'est une immunité surtout locale, mais qu'elle peut devenir générale, qu'elle est strictement spécifique, mais dans une certaine mesure seulement. Aussi une hypothèse qui n'en expliquerait qu'un des aspects serait-elle condamnée à être fausse. Pour comprendre le mécanisme de cette immunité, il paraît logique d'étudier quelles sont les modifications qu'entraîne dans l'organisme l'emploi des antivirus ; on peut espérer ainsi analyser les facteurs qui interviennent. Il faut donc examiner successivement ce qui se produit, d'abord au lieu d'application des antivirus, puis dans

l'organisme entier ; les modifications générales seront, comme toujours en immunologie, examinées au double point de vue cellulaire et humoral, le critère étant l'étude des globules blancs d'une part, et des anticorps, d'autre part.

I. LE FACTEUR LOCAL.

Le facteur local de l'immunisation par antivirus représente l'ensemble des phénomènes qui se produisent à l'endroit où ont agi successivement l'antivirus, puis le virus, et qui ont pour conséquence le retard, la diminution ou la suppression de l'infection.

L'accord n'est pas fait sur le mécanisme de cette défense locale. Tissu réceptif spécifique ou simples globules blancs, système réticulo-endothélial ou anticorps, cellules devenues actives ou tissus rendus indifférents, toutes ces hypothèses ont été émises pour expliquer le processus par lequel les antivirus protègent les tissus. Ces théories ne s'excluent pas fatalement, une constatation positive n'infirmand pas un autre fait. Les phénomènes de l'immunité sont toujours très complexes, et une explication univoque ne saurait suffire.

Il convient d'examiner successivement :

- L'hypothèse de la vaccination d'un tissu réceptif (théorie de Besredka),
- Les modifications histologiques, qui se produisent pendant l'immunisation,
- L'intervention du système réticulo-endothélial,
- Le rôle de la perméabilité cellulaire,
- Le rôle des anticorps locaux,
- L'hypothèse d'une action directe des antivirus.

A) LA CELLULE RECEPTIVE.

C'est là, la théorie de Besredka sur l'immunité locale. Pour chaque infection, il existe un tissu ayant une affinité particulière pour ce microbe. En dehors de cet organe ou de ce tissu réceptifs, les viscères sont rebelles et ne peuvent s'infecter. L'antivirus, issu du corps microbien, a, pour ces cellules réceptives, la même affinité que le virus. Quand la cellule réceptive a absorbé cet antivirus, son affinité est saturée, et elle devient complètement indifférente au virus, qui, n'étant pas plus dangereux qu'un simple saprophyte, est rapidement phagocyté.

Critiques

On n'a pas à faire ici une critique générale sur la valeur de l'immunité locale, au sens où l'entend Besredka, mais, puis-

que, d'après cet auteur, les antivirus en sont la base, il faut bien en discuter la valeur. Plusieurs auteurs ont discuté la théorie de Besredka, mais c'est surtout Renaux, qui, dans une critique d'ensemble, a montré que la théorie de l'immunité locale s'appuie sur quelques notions fondamentales dont le caractère est purement hypothétique.

Première critique. — Rien ne prouve cette réceptivité spécifique des tissus, qui ne s'appuie sur aucune observation. Il faudrait démontrer l'affinité des cellules pour un virus ou une toxine ; or, il n'y a aucune expérience comparable à celle qui montre l'affinité de la toxine tétanique pour le tissu nerveux.

Et comme le dit Renaux, « si on admet une protection de « l'organisme par ce processus, il faut imaginer ou bien que « les cellules immunisées par saturation sont éternelles et « durent aussi longtemps que l'immunité elle-même, ou bien « que celles qui leur succèdent jouissent sans nouvelle intervention, de ce même état d'immunité ».

Et il faudrait même commencer par préciser quelles sont ces cellules. Dire que la bactériémie charbonneuse ou que les cocci pyogènes ont une affinité pour le revêtement cutané ne signifie pas grand chose, car la peau est constituée de plusieurs sortes de cellules et, d'autre part, quand l'infection est établie, le microbe ne pénètre pas et ne vit pas dans l'intérieur des cellules, mais il se développe dans le liquide d'œdème du foyer inflammatoire.

Ainsi, rien ne montre cette réceptivité spécifique, et les phénomènes que l'on a voulu expliquer sous ce nom peuvent très bien se comprendre autrement. Il n'y a pas de réceptivité spécifique de certains tissus : il n'y a que des conditions locales nullement mystérieuses qui facilitent ou entravent telle ou telle infection. Ainsi, pour l'infection charbonneuse du cobaye, ce qui crée la plus grande réceptivité de la peau et, par conséquent, une voie d'immunisation plus favorable, c'est le fait que la phagocytose et la destruction des bactéries y sont plus lentes que partout ailleurs. Ces bactéries ont le temps de s'adapter, de « s'animaliser ». « Réceptivité plus marquée » signifie donc défense moins bien organisée.

Deuxième critique. — L'absence d'anticorps.

C'est une notion qui complète celle du tissu réceptif. Pour Besredka, il n'est pas besoin de propriétés humorales pour lutter contre l'infection, le conflit est consommé entre la cellule réceptive et le virus. Et, quand les anticorps existent, ils n'ont aucune importance. Là encore, cette théorie ne semble pas prouvée. Il n'est pas démontré que l'immunité peut exister sans l'intermédiaire d'anticorps. Souvent il faut des techniques particulières, les anticorps dirigés contre un agent dé-

terminé peuvent être différents selon la voie d'introduction utilisée.

Dans le cas des antivirus, il est évident que l'apparition de l'immunité peut être très précoce : quelques heures suffisent, les anticorps n'interviennent pas. On peut donc, dans une certaine mesure, expliquer la protection obtenue uniquement par le facteur local, sans l'intermédiaire d'anticorps. Mais une question se pose qu'il faudra discuter plus loin : s'agit-il d'une immunité, puisque souvent la simple injection intra-dermique de bouillon suffit à protéger contre une injection virulente ? Mais, si les anticorps n'interviennent pas toujours, du moins immédiatement, ce n'est pas une raison pour dire qu'ils n'interviennent jamais, et l'on a déjà vu qu'une immunité générale peut résulter de leur emploi, immunité au sens classique du terme, au cours de laquelle on constata des modifications humorales caractéristiques. De plus, on voit parfois apparaître très précocement des modifications générales de l'organisme : cet élément que nous avons désigné sous le nom de « facteur général spécifique » de l'immunité n'est peut-être pas un des anticorps habituellement décrits, c'est tout de même une propriété générale qui se surajoute au facteur local.

La théorie du tissu réceptif ne paraît donc ni vraie, ni suffisante.

B) SUBSTRATUM HISTOLOGIQUE.

On n'a pas démontré l'existence de la cellule réceptive et on ne sait pas la voir au microscope, mais cela ne veut pas dire qu'il n'y ait pas de base histologique de l'immunité locale.

On observe, au contraire, après les applications ou les injections locales d'antivirus, des modifications des tissus.

Macroscopiquement. — Il y a presque toujours après injection intra-dermique d'antivirus, une réaction inflammatoire légère : la peau est rouge, légèrement plus chaude, mais il n'y a pas d'œdème ni de tuméfaction appréciables. Ces phénomènes se calment en 24 à 48 heures. Souvent, surtout avec certains antivirus, tels que l'antivirus pyocyanique ou paratyphique B, ou avec des antivirus obtenus en milieu minéral, on observe un épaissement de la peau, une induration qui persiste pendant plusieurs semaines.

Modifications histologiques. — 1^o Elles ont été étudiées de deux façons : au niveau du tégument par la méthode des coupes histologiques, et au niveau des cavités séreuses par l'examen de l'exsudat.

Les modifications cutanées ont été décrites par Friedlan-

der et Toomey. Ces auteurs n'ont étudié que les modifications survenues après l'application de bouillon, car ils ont observé que le bouillon est tout aussi efficace que le bouillon-filtrat spécifique, si on l'emploie en compresses pour la protection du cobaye contre une injection sous-cutanée de staphylocoques. Voici quels étaient les caractères de l'immunité obtenue. Les compresses, appliquées 48 heures avant, prévenaient quelquefois la mort et modifiaient toujours les réactions inflammatoires. Cette protection était localisée ; elle durait au moins 24 heures après que l'on avait enlevé la compresse. Il y avait des changements histologiques définitifs, spécialement dans le tissu cellulaire sous-cutané : œdème, prolifération des clasmotocytes, épaissement de l'épiderme, avec exsudation modérée de polynucléaires et de petits mononucléaires. On comprend ainsi en quoi consiste la préparation de l'organisme, au lieu où vont être injectés les microbes : les moyens de défense locaux, leucocytes polynucléaires, cellules du système réticulo-endothélial (clasmotocytes) sont plus nombreux et en état d'activité, l'invasion microbienne ne surprendra donc pas l'organisme.

Cela est d'ailleurs prouvé par le fait que la réponse histologique à l'injection sous-cutanée est différente chez les témoins et chez les animaux préparés. En effet, chez ces derniers, on constate dans le foyer inflammatoire un très grand nombre de clasmotocytes, des fibroblastes, et une exsudation abondante de polynucléaires qui ne dégénèrent pas. Les bactéries sont, comme toujours, phagocytées par les globules blancs, mais les clasmotocytes phagocytent aussi les microbes, diminuant ainsi la charge imposée aux polynucléaires qui, alors, ne dégénèrent pas ; à leur tour, les polynucléaires sont englobés par les clasmotocytes, avant d'avoir eu le temps d'être détruits et de libérer les bactéries qu'ils enfermaient. Enfin, les fibroblastes se multiplient rapidement, limitant ainsi les lésions. Le résultat de ces modifications tissulaires est ce que l'on pouvait prévoir : il y a, non pas un foyer inflammatoire à tendance extensive, mais un abcès localisé.

Dans les **cavités séreuses**, il se produit également des modifications histologiques après injection d'antivirus. Il apparaît surtout un grand nombre de globules blancs, aussi les étudions-nous à propos du facteur général cellulaire (p. 79). On peut, cependant, résumer ici ces constatations en disant qu'il y a, après injection d'antivirus, apparition d'un exsudat riche en leucocytes polynucléaires. Leur pouvoir phagocytaire est augmenté et apparaît plus rapidement.

Kitaura a prétendu que les antivirus s'opposent à l'exode du virus hors de la cavité péritonéale et à leur pénétration dans la circulation générale. Il injectait, dans le péritoine d'a-

nimaux, d'abord de l'antivirus (colibacillaire, staphylococcique ou streptococcique), puis, 6 à 20 minutes après, la culture virulente correspondante, et par la méthode des hémocultures en série, il constatait que peu de germes passaient dans la circulation générale. Le fait est évidemment vrai, mais n'a rien de mystérieux : il ne s'agit pas là d'une propriété nouvelle des antivirus, puisque l'on sait que les antivirus stimulent la phagocytose et, par suite, la destruction des microbes.

Gay et Morrisson ont décrit dans un mémoire très important, les constatations intéressantes qu'ils avaient faites, et qui précisent les modalités de la lutte dans une cavité séreuse, en montrant la participation rapide du système réticulo-endothélial. Ils ont obtenu une résistance de la plèvre à l'infection streptococcique par injection intra-pleurale de bouillon, d'antivirus, ou de vaccin microbien. Cette immunité locale ne serait donc pas spécifique. Chez les animaux préparés avec de l'antivirus, du bouillon ou même du blanc d'œuf dilué à 1/10, il y a une protection réelle. Histologiquement, cette immunité se traduit par une production, dans l'exsudat, de très nombreux clasmatoctes, tandis que les polynucléaires sont peu nombreux. Chez les animaux préparés, il n'y a pas d'augmentation du liquide, les bactéries diminuent et les cultures de la cavité sont stériles en 24 heures ; une crise aiguë de clasmatoctes et de polynucléaires se produit : ils apparaissent en 3 heures ; après 24 heures, la cavité a repris son aspect normal. Chez les animaux non protégés, les polynucléaires augmentent jusqu'à un maximum qui est atteint en 24 heures et qui est aussi grand que la quantité existant en 3 heures chez l'animal protégé ; les clasmatoctes augmentent lentement pendant les 24 premières heures, puis diminuent rapidement et ont disparu en 48 heures ; les streptocoques augmentent jusqu'à la mort.

On voit donc que les antivirus en application locale augmentent les facteurs de défense en attirant les leucocytes et en provoquant une réaction des cellules du tissu conjonctif et du tissu réticulo-endothélial. Le terrain est en réactivité, il est donc préparé à lutter contre l'infection microbienne. Ces constatations expliquent aussi que les antivirus agissent mieux préventivement que lorsqu'ils sont injectés en même temps que le virus.

2° Pour comprendre ce mécanisme local, il faut se reporter aux travaux de Métalnikov sur les réactions des cellules dans l'immunité locale. Le point de départ de ses expériences est l'hypothèse de Besredka que, volontairement, il ne discute pas ; il remarque simplement que cette hypothèse n'explique pas comment les cellules réceptives, devenues réfractaires

par leur combinaison avec l'antivirus se débarrassent des microbes introduits dans une région immunisée.

Métalnikov, au cours de ses recherches sur l'immunité, a étudié les réactions cellulaires que provoque l'inoculation de différents microbes et il a démontré qu'après l'immunisation toutes ces réactions des cellules deviennent plus intenses, plus coordonnées, plus efficaces : « on peut dire que l'immunisation est une sensibilisation, une mobilisation des différentes cellules contre les microbes ennemis ». Il applique cela à l'étude de l'immunité locale, et montre qu'à la base existe « une stimulation locale des différentes cellules qui prennent part à la défense organique ».

Un cobaye reçoit dans la peau du flanc, en injection intra-dermique, sur le côté droit, 0,5 c.c. de filtrat de staphylocoques et, sur le côté gauche, 0,5 c.c. de bouillon. Le lendemain on lui injecte dans la peau, aux endroits préparés, 0,5 c.c. d'une émulsion très épaisse de staphylocoques vivants. 48 heures après l'inoculation, on trouve sur le côté gauche (non immunisé) un œdème et un grand abcès et sur le côté droit (immunisé) on ne trouve qu'un petit abcès. Metalnikov a étudié sur des frottis le pus des deux abcès. Dans le pus du côté immunisé, il y a de nombreux polynucléaires remplis de microbes, tandis que, du côté non immunisé, de nombreux staphylocoques restent libres en dehors des phagocytes, et beaucoup de ces phagocytes sont en état de cytolysse. Tous ces phénomènes sont encore plus nets quand l'inoculation est faite sous la peau des animaux immunisés. Les coupes montrent que l'évolution d'un abcès, la destruction des staphylocoques et la formation des capsules se produisent beaucoup plus vite dans les endroits immunisés. Tandis que, chez les animaux non immunisés, on voit apparaître sous la peau, au niveau de l'inoculation, un grand exsudat plein de microbes et de polynucléaires, chez les animaux immunisés on assiste toujours à la formation d'un abcès bien limité, qui ne contient presque pas de microbes libres.

Sans nier le rôle des anticorps on peut dire que le nombre des cellules qui entrent en jeu, l'intensité des réactions et la phagocytose, sont beaucoup plus forts et plus rapides chez les animaux immunisés que chez les animaux normaux.

Il ne faut cependant pas conclure trop vite. Les conclusions de Métalnikov sur les réactions cellulaires au cours de l'immunisation générale sont indiscutables. Ces mêmes réactions doivent se produire lors de l'immunité locale, mais seulement quand il y a une immunité vraie et spécifique. Cette condition ne doit être réalisée qu'au prix d'un certain degré d'immunité générale.

Dans le fait que la résistance locale est plus grande avec les antivirus qu'avec le bouillon, il faut faire intervenir la spécificité par l'intervention d'un mécanisme général, comme nous l'avons démontré. Mais il faut aussi se souvenir qu'un antivirus non spécifique protège mieux que le bouillon. La raison en est simple.

Dans des expériences encore inédites, faites en collaboration avec R. Kehl, nous avons constaté que les antivirus pro-

voquaient, à l'endroit où ils sont injectés, un afflux leucocytaire beaucoup plus intense que celui provoqué par l'injection de bouillon simple — toutes les conditions de l'expérience étant égales par ailleurs.

L'examen histologique explique donc que l'antivirus soit plus actif que le bouillon. La réaction cellulaire provoquée par l'injection vaccinnante est beaucoup plus marquée avec le bouillon-filtrat qu'avec le bouillon ordinaire. Il n'est donc pas besoin d'invoquer une hypothétique désensibilisation d'un tissu réceptif, ni l'intervention obligatoire de la spécificité pour comprendre la supériorité des antivirus.

C) LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL.

Le système réticulo-endothélial intervient dans la production de l'immunité locale par les antivirus. Il semblerait difficile qu'il en soit autrement, étant donné ce que l'on sait du rôle très grand de cet ensemble d'éléments cellulaires dans la défense de l'organisme contre les infections. On se rappelle qu'Urbain a essayé de faire entrer le système réticulo-endothélial dans la théorie du tissu réceptif de Besredka, en admettant que la cuti-vaccination s'opère dans les cellules fixes réceptives de la couche réticulo-endothéliale de la peau, cellules qui font office de phagocytes locaux.

Plusieurs constatations morphologiques indiquent ce rôle du système réticulo-endothélial, en montrant que l'immunisation locale s'accompagne d'une augmentation des cellules réticulo-endothéliales dans la zone protégée. C'est d'abord le fait que l'exsudat, prélevé après injection d'antivirus dans une cavité séreuse, montre souvent des monocytes libres. C'est la réponse histologique cutanée à l'application d'antivirus constituée par une prolifération des clasmatoctes (Friedlander et Toomey). Ce sont surtout les recherches de Gay et Morrisson qui indiquent un parallélisme entre l'immunisation et le taux des cellules réticulo-endothéliales.

L'infection streptococcique des cavités séreuses dans lesquelles peu de clasmatoctes sont présents est suivie de mort, tandis que des doses mille fois mortelles par voie intra-séreuse ne déterminent qu'une infection limitée dans les régions où les clasmatoctes sont normalement présents en grand nombre (peau, tissu cellulaire sous-cutané, muscles).

Chez un animal immunisé par voie intra-dermique ou intra-veineuse (dose infra-mortelle de streptocoques vivants), après six semaines, la cavité pleurale examinée sans préparation renferme cinq fois plus de clasmatoctes que normalement et 4 fois plus de polynucléaires. Chez des animaux immunisés et préparés localement, le nombre des clasmatoctes est encore augmenté de une fois à une fois et demie. L'immunisation est donc suivie d'une augmentation définitive des clasmatoctes et, à un degré moindre, des polynucléaires.

La conséquence est d'ailleurs nette : chez des animaux immunisés, préparés et inoculés, la stérilisation est encore plus rapide (six heures), tandis que le nombre des clasmatoctes augmente rapidement en quelques heures.

Enfin, une preuve expérimentale en a été récemment donnée, en employant la technique de blocage du système réticulo-endothélial, ce qui correspond à une suppression fonctionnelle. Ruggieri a étudié l'influence du blocage du système réticulo-endothélial sur l'évolution de péritonites aiguës expérimentales (1). Il a constaté que des cobayes, ayant reçu une injection intra-péritonéale de 5 cc. d'antivirus staphylococcique, survivent à une injection de 5 cc. d'une culture de staphylocoques administrée simultanément ou 24 heures après, tandis que les témoins, injectés dans le péritoine avec la culture de staphylocoques seule, meurent en 36 heures. Dans une autre série d'expériences, cet auteur introduit dans le péritoine, en une ou plusieurs injections, une solution de trypanobleu (1 à 2 cc.) en même temps que l'antivirus ou avant lui. Les cobayes ainsi traités succombent à l'inoculation intra-péritonéale de staphylocoques vivants. Donc, le blocage du système réticulo endothélial empêche l'effet immunisant de l'antivirus.

Jusqu'ici, personne n'a encore essayé l'influence d'un blocage général du système réticulo-endothélial sur le développement de l'immunité locale. Il n'y a qu'une seule expérience que l'on puisse rapprocher, car elle présente un certain intérêt, mais simplement à titre d'indication : en effet, cette expérience ne vise que l'action de la chimiothérapie, et surtout elle n'est pas très démonstrative. C'est un travail fait par Kritschewsky et Lebedjewa, qui ont bloqué le système réticulo-endothélial de souris, puis les ont infectées avec des streptocoques. Il se forma un phlegmon qu'ils ont traité avec du rivanol ou de la trypaflavine. Le traitement ne fut efficace que chez 4/5 des souris dont le système réticulo-endothélial était bloqué, tandis qu'il réussit chez 9/10 des souris témoins. La conclusion déduite, c'est que le système réticulo-endothélial joue un rôle important dans la chimiothérapie de surface.

D) PERMEABILITE CELLULAIRE.

La perméabilité de la peau aux matières colorantes ou aux virus pathogènes peut varier sous certaines influences. Ainsi Duran-Reynal a constaté que certaines substances comme l'extraït testiculaire augmentent la perméabilité cutanée, et il pense qu'on peut ainsi expliquer que certains tissus comme le testicule renferment un facteur capable d'exalter les lésions dues aux agents infectieux.

(1) Ruggieri emploi le terme d'antivirusthérapie (« antivirustherapie ») à tort, car il ne s'agit pas, dans ses expériences, de guérir une affection constituée, mais d'en empêcher le développement. Ses expériences se rapportent à l'immunité préventive et non curative.

Ces notions ont été appliquées à l'étude des antivirus par des auteurs italiens, qui ont réalisé des expériences très intéressantes en prenant comme test la diffusion de l'encre de Chine dans la peau, ou la réaction à l'inoculation de neuro-vaccin.

Felletti a étudié l'action de l'antivirus staphylococcique. En injectant, dans une aire de peau, de l'antivirus staphylococcique (4 c.c.) puis, 24 heures après, 2 c.c. d'une culture de staphylocoques en bouillon, il constata une réaction minime, tandis que celle-ci est considérable sur l'aire témoin préparée avec du bouillon. Il pense que l'effet thérapeutique de l'antivirus sur les lésions microbiennes, est due à la diminution de perméabilité des tissus traités par l'antivirus. Pour démontrer cela, il procède d'une manière analogue : il traite une aire de peau par l'antivirus (2 c.c.), puis le lendemain il y injecte de l'encre de Chine (0,5 c.c.) additionnée d'extrait testiculaire (0,5 c.c.) : la diffusion de l'encre de Chine est nettement moindre (4 à 5 fois) que sur l'aire témoin préparée avec du bouillon et injectée.

Felletti conclut que l'antivirus a empêché la diffusion de l'extrait testiculaire. Par contre, l'injection simultanée de l'extrait et de l'antivirus n'aboutit à aucun effet d'inhibition, comme si l'antivirus, fixé d'emblée par l'extrait, ne pouvait empêcher la diffusion normale de l'encre de Chine.

Favilli a réalisé des expériences semblables.

Il constate que l'injection intracutanée d'antivirus ou même de simple bouillon provoque dans la peau un état spécial qui s'oppose à la diffusion des substances « perméabilisatrices » comme l'extrait testiculaire. L'extrait testiculaire est injecté dans le derme de lapin ; pour contrôler sa diffusion dans les tissus on injecte en même temps que lui de l'encre de Chine. La lecture des résultats, 24 heures après, permet d'établir que l'extrait testiculaire, injecté dans des zones précédemment traitées par des injections d'antivirus, diffuse très peu dans le derme en comparaison des zones-témoins. L'injection simultanée d'extrait testiculaire et d'antivirus empêche considérablement la diffusion de l'encre de Chine injectée le lendemain dans la même zone ; par contre, il y a une diffusion très marquée dans les zones préalablement injectées avec l'extrait testiculaire seul.

Favilli a répété ces expériences, sur la « déperméabilisation » locale effectuée par l'antivirus, en inoculant du neuro-vaccin. Les zones de peau dans lesquelles ont agi l'antivirus présentent une résistance très marquée au développement de l'infection vaccinale. Cette inhibition, exercée par l'antivirus, est manifeste, même après une douzaine de jours ; on peut aussi donner une certaine résistance à la peau — quoique faible — en frictionnant la peau avec une crème de vaseline-lanoline dans laquelle on a incorporé de l'antivirus.

Il existe donc un antagonisme entre l'action exercée sur les tissus par l'extrait testiculaire et l'action du bouillon ou des antivirus. Cette sorte d'inhibition peut s'expliquer comme une diminution de la perméabilité de la peau. Si l'on se rappelle le pouvoir d'inhibition qu'a l'antivirus vis-à-vis de certaines infections, on est amené à penser que l'immunité locale est due à cette propriété de l'antivirus de diminuer la perméabilité des cellules. Cependant Favilli conclut sagement que peut-être, à cette première phase où l'immunité locale se

montre comme un phénomène aspécifique et lié aux modifications de perméabilité des tissus, succède une autre phase dans laquelle ces facteurs défensifs sont associés avec des facteurs spécifiques montrant un état d'immunité humorale et cellulaire.

Critiques. — Ces expériences sont très importantes mais leur intérêt même, fait qu'elles doivent être discutées.

Besredka, en rapportant une de ces expériences (1), fait remarquer qu'il aurait fallu contrôler si le fait d'avoir rasé préalablement la peau n'a pas augmenté à lui seul la résistance du vaccin, comme lui-même l'a constaté pour la sensibilité cutanée à la toxine diphtérique. Il ajoute, à juste titre, que l'on ne peut parler de spécificité ou de non-spécificité de l'antivirus, que si l'on fait la comparaison avec l'action du bouillon ordinaire.

Une critique surtout nous paraît devoir être apportée à ces conclusions : c'est de dépasser les prémisses fournies par l'expérience.

On n'a pas le droit de conclure que les tissus sont devenus moins perméables, mais simplement que l'encre de Chine s'étend moins autour du point où elle a été injectée, et que les actions inflammatoires consécutives à l'injection virulente sont moins violentes. La constatation de modifications histologiques au niveau des régions traitées avec de l'antivirus, peut fournir une autre explication plus simple. Les cellules du système réticulo-endothélial fixent les particules d'encre de Chine ; or, dans une région préparée par l'antivirus, les clasmotocytes se sont multipliés, l'encre de Chine est donc retenue sur place, elle ne peut s'étendre dans le voisinage comme elle le fait dans la région témoin où les cellules réticulo-endothéliales sont plus clairsemées. On comprend très bien que l'injection simultanée d'antivirus et d'extrait testiculaire n'aboutisse à aucun effet d'inhibition (2) ; ce n'est pas, comme le suppose Feletti par une pure fiction, parce que l'antivirus fixé d'emblée par l'extrait testiculaire ne peut empêcher la diffusion normale de l'encre de Chine, mais parce que l'irritation des tissus et la multiplication des clasmotocytes n'ayant pas encore eu lieu, l'encre de Chine ne peut pas être retenue au lieu d'entrée.

Quant à la diminution de la réaction vaccinale, on peut l'expliquer d'une façon semblable : la réaction cellulaire, qui

(1) Dans une analyse du « Bulletin de l'Institut Pasteur », t. XXXI, 1933, p. 546.

(2) Ce résultat n'a été obtenu que par Fellati ; la même expérience faite par Favilli lui a montré que l'injection simultanée empêche, au contraire, la diffusion de l'encre de Chine.

existe lors de l'inoculation virulente, empêche un développement très important de l'infection.

E) LES ANTICORPS LOCAUX.

Turro et Domingo ont décrit, sous ce nom, des anticorps qui, avant d'apparaître dans la circulation générale, existent au lieu d'infection de l'antigène bactérien, là où il a provoqué des lésions.

Ces auteurs injectent par voie trachéale une émulsion de bacilles typhiques.

La méthode des extraits de muqueuse bronchique et de tissu pulmonaire lésé permettent de constater la présence locale d'agglutinines, leur augmentation progressive et leur diminution à mesure qu'elles apparaissent dans le sérum. De plus, il y a une lyse des corps microbiens sans image de phagocytose : ces auteurs en déduisent l'existence de ferments bactériolytiques. L'évolution de ces anticorps locaux est parallèle à celle des agglutinines : ils disparaissent quand les anticorps passent dans le sang.

Turro et Domingo concluent que les réactions de défense locale sont de même nature que celles de l'immunité générale.

Il est difficile de tirer une conclusion d'une seule série d'expériences, qui devraient d'ailleurs être répétées avec des antiviruses. Ces faits, cependant, méritaient d'être notés.

F) ACTION DIRECTE DE L'ANTIVIRUS SUR LES MICROBES.

On peut se demander si une des raisons de l'immunité locale n'est pas l'action directe de l'antivirus sur le germe correspondant, au lieu même de l'injection virulente. Il faut se rappeler quelle est in vitro l'action d'un antivirus sur le microbe correspondant : d'abord, l'antivirus inhibe le développement microbien ; ensuite l'antivirus a une action sur la virulence des microbes : en effet, bien qu'ils restent vivants au contact de l'antivirus, ils subissent quelques modifications : par le jeu des phénomènes de dissociation microbienne il apparaît des races de pouvoir pathogène variable et souvent diminué ; puis, pour les microbes pyogènes, on peut se rappeler que Ohba et Takekawa ont soutenu que les staphylocoques perdent, sous l'influence de l'antivirus, les caractères qui définissent les races pathogènes, pour acquérir ceux des races simplement saprophytes.

Malgré cela, il ne semble guère que ces propriétés interviennent dans l'immunisation locale. Il faut, en effet, très peu de chose pour qu'un antivirus perde son pouvoir inhibiteur, la sérosité du foyer inflammatoire y suffirait amplement. Quant aux modifications du métabolisme ou de la virulence microbienne, elles exigent un trop long contact pour pouvoir

entrer en jeu dans ce cas. Besredka, d'ailleurs, ne reconnaît à l'effet inhibiteur, qu'un rôle tout à fait secondaire dans le déterminisme de la protection locale.

II. MECANISME GENERAL CELLULAIRE. LES GLOBULES BLANCS.

Nous n'examinerons ici que l'action des antivirus sur les globules blancs. On pourrait étudier aussi le rôle du système réticulo-endothélial, mais comme jusqu'ici, les recherches effectuées n'ont montré que l'intervention locale de ce système, et nullement son intervention globale, nous l'étudierons avec les facteurs locaux de l'immunité.

L'action des antivirus sur les globules blancs peut se résumer très simplement : les antivirus provoquent une leucocytose et exaltent la phagocytose. Cet effet est net au lieu d'application des bouillons-filtrats, mais il n'y est pas localisé.

1. AU LIEU D'APPLICATION.

L'injection locale d'antivirus provoque un afflux leucocytaire — en cela leur action n'a rien de spécifique car le simple bouillon peptoné en fait autant. Cette hyperleucocytose locale a été constatée dans la peau après application de compresses à l'antivirus (Friedlander et Toomey). Cette constatation a été faite surtout dans la séreuse péritonéale, mais, dans un cas comme dans l'autre, on n'a guère noté de différences entre l'injection d'antivirus et celle de bouillon.

Il n'en est pas toujours de même lorsqu'on étudie l'effet des antivirus sur les globules blancs au moment où il s'y surajoute la stimulation de l'infection microbienne. La leucocytose est très augmentée. La phagocytose est aussi amplifiée et elle apparaît plus rapidement. Enfin le phénomène de Pfeiffer chez le cobaye injecté avec de l'antivirus spécifique est beaucoup plus accusé que chez les témoins : la transformation en granules est plus précoce et les microbes se colorent moins bien (Lehndorff et Brumlik, Gerlack et Kralicek).

C'est surtout Brumlik qui a étudié ce phénomène.

Ses expériences portent sur des staphylocoques, des bacilles typhiques et des colibacilles. Ces microbes, émulsionnés tantôt dans les antivirus homologues, tantôt dans les antivirus hétérologues, sont injectés à des cobayes dans la cavité péritonéale. A des intervalles de 20 à 45 minutes, on retire le liquide péritonéal : une partie est examinée directement, sur frottis ; l'autre partie sert à faire desensemencements et à compter les colonies. Ces expériences, répétées un grand nombre de fois, faites concurremment avec du bouillon ordinaire et des antivirus hétérologues, donnent des résultats toujours concordants.

Il conclut que seuls les antivirus exercent une action très active sur les globules blancs et que cette action est strictement spécifique, il ne peut donc s'agir d'une simple irritation non spécifique des cellules.

Grineff et Tchouiko, en comparant l'antivirus au bouillon ordinaire, ont confirmé les travaux de Brumlik. Mais ils insistent sur ce fait que la différence d'action n'est pas seulement quantitative mais aussi qualitative. Dans le cas du bouillon, la phagocytose est moins accusée, la leucocytose est faite aux dépens des polynucléaires neutrophiles seuls ; tandis que les antivirus entraînent aussi une augmentation des monocytes et des cellules endothéliales.

Rappelons que tous les auteurs ne sont pas du même avis sur ce point. Gay et Morrisson prétendent que l'injection pleurale d'antivirus ou de bouillon stérile protège facilement contre l'inoculation d'une dose mortelle de streptocoques. Et dans l'exsudat pleural ils observent souvent des clasmatoctes et peu de polynucléaires, tandis que ces petits microphages sont très abondants dans la cavité pleurale des animaux témoins qui n'ont reçu que l'injection virulente.

2. DANS LA CIRCULATION GENERALE.

Il y a aussi une augmentation du taux des leucocytes. C'est ce que nous montre l'expérience suivante :

Deux cobayes reçoivent 2 cc. d'antivirus cholérique, l'un dans le péritoine, l'autre dans le tissu cellulaire sous-cutané. On fait une numération globulaire et une formule leucocytaire avant l'injection et 5 heures après. Les cobayes sont à jeun et ne reçoivent aucune nourriture pendant la durée de l'expérience.

Cobaye A. — Injection intra-péritonéale :

	AVANT	5 H. APRES
Nombre de globules blancs	12.600	17.200
Formule leucocytaire :		
Polynucléaires neutrophiles	29	63
Polynucléaires éosinophiles	3	2
Monocytes	6	6
Lymphocytes	62	29

Cobaye B. — Injection sous-cutanée :

Nombre de globules blancs	17.500	23.500
Formule leucocytaire :		
Polynucléaires neutrophiles	34	71
Polynucléaires éosinophiles	20	2
Monocytes	5	5
Lymphocytes	41	22

Il y a donc leucocytose générale avec polynucléose neutrophile. Bien qu'il y ait une réaction locale du système réticulo-endothélial, nous n'avons jamais observé, pas plus que Gay et Morrisson, de monocytose sanguine.

Enfin, rappelons que, chez les animaux pansés avec de l'antivirus, l'index opsonique du sérum est plus élevé (Kosmodiemansky).

III. MECANISME GENERAL HUMORAL. LES ANTICORPS.

1. LES ANTICORPS.

La fonction antigène des antivirus est réelle. Après l'application et surtout après l'injection d'antivirus il se produit des anticorps. Ce phénomène est fréquent mais non constant.

On a décrit l'apparition d'agglutinines et de sensibilisatrices (Ebert et Saschina, Earl L. Burky, Averill et Meyer ; expériences personnelles avec l'antivirus paratyphique B). Certaines propriétés humorales apparaissent très précocement : ce sont les opsonines (Komodiemansky et Panina) qui représentent peut-être le facteur général intervenant dans la participation de l'économie à la réalisation de l'immunité locale.

Ces anticorps se forment quelques jours après l'emploi des antivirus ; parfois ils existent très tôt. C'est ainsi que Averill et Meyer ont trouvé que, 72 ou 96 heures après l'injection intra-cutanée de filtrat, le sérum de cobaye renferme déjà des propriétés agglutinantes et bactéricides (au taux de 1/5 ou de 1/10).

La recherche des anticorps, dans l'immunisation anticholérique par antivirus, a donné lieu à de très nombreuses discussions.

Golavanoff a voulu savoir si les anticorps pouvaient être élaborés à la suite de l'injection d'antivirus.

Par voie intra-veineuse, il injecte à des lapins de l'antivirus chauffé ou non chauffé, à un autre lot de lapins il injecte des vibrions cholériques chauffés. A chaque lapin, il est fait trois injections à sept jours d'intervalle : 14 jours et 20 jours après la dernière injection, les lapins sont saignés et leurs sérums sont examinés au point de vue de leur pouvoir préventif, de leur teneur en agglutinines et en précipitines.

Le sérum de lapins, immunisés par les filtrats chauffés, ne présente pas de pouvoir préventif manifeste, puisque, injecté à la dose de 2 c.c. sous la peau de cobayes, il ne les préserve pas contre une dose mortelle de vibrions cholériques inoculée 24 heures plus tard. Par contre, ce sérum de lapins immunisés par l'émulsion de vibrions cholériques tués, permet très bien l'immunisation passive du cobaye. L'injection d'antivirus ne développe pas non plus, dans le sérum, de précipitines. Enfin le pouvoir agglutinant est très faible : il agglutine les vibrions vivants à 1/100 et les vibrions tués à 1/10. Par contre, le sérum des lapins préparés avec des émulsions de vibrions tués, s'il n'agglutine les vibrions tués qu'à 1/10, agglutine les vibrions vivants au taux de 1/1.000 ou de 1/10.000.

Colovanoff conclut que, seuls, les corps de vibrions cholériques donnent naissance à des anticorps, les cultures n'en donnent pour ainsi dire pas, et pourtant elles confèrent l'immunité.

Nous avons répété ces expériences avec un antiviral cholérique intra-dermique (cf. p. 46). Les résultats ont été légèrement différents : pouvoirs préventif, précipitant et bactériolytique réels ; mais agglutinines très peu développées (1/50 à 1/75).

Il nous a été ainsi possible de concilier deux opinions qui paraissent opposées. Gratia et Rhodes trouvaient des agglutinines chez le cobaye vacciné par voie cutanée contre le vibron cholérique : il y avait agglutination quand on ajoutait 1 cc. de culture à 2 cc. de sérum du cobaye vacciné. Ciuca et Balteanu, en employant le même mode de vaccination, prétendaient ne pas constater de pouvoir agglutinant : le taux des agglutinines du sérum étant inférieur à 1/50. La contradiction s'explique fort bien : ces deux auteurs n'employaient pas la même technique, sinon ils se seraient trouvés d'accord. Le sérum de nos cobayes cuti-vaccinés donnait raison aux uns et aux autres.

2. LEUR VALEUR.

Le rôle des anticorps est évident dans l'établissement de l'immunité générale ; il est, au contraire, très discuté dans le processus d'immunisation locale. Comme l'immunité locale apparaît précocement, Besredka a pu dénier toute valeur aux propriétés humorales qui réclament plusieurs jours pour se former.

Cette formule est en grande partie vraie, mais elle est trop absolue. Les anticorps apparaissent parfois très tôt : 72 heures (Averill et Meyer). D'autre part, il faut se souvenir que les anticorps recherchés sont les anticorps classiques qui correspondent aux corps microbiens, et ne sont peut être pas exactement ceux qui ont été engendrés par l'antigène modifié sous forme d'antivirus ; selon une expression imagée, il y a peut-être encore des « cryptocorps » que nous ne savons pas découvrir. Rappelons également que l'élévation de l'index opsonique du sérum est très rapide.

Il faut donc, comme toujours, aboutir à une conclusion éclectique, et reconnaître aux anticorps un rôle réel, mais non constant.

D. NATURE DE L'IMMUNITÉ

Le raisonnement doit être le suivant : rappeler les définitions classiques de l'immunité ; puis, examiner en fonction de ces données, les caractères de la protection obtenue par les antiviruses et voir s'ils répondent à ce que l'on désigne sous le nom d'immunité.

DEFINITIONS.

L'immunité représente l'ensemble des phénomènes qui tendent à maintenir l'intégrité de l'être vivant contre l'agression des agents extérieurs, et à rétablir cette intégrité lorsqu'elle est compromise (Le Bourdellès et Sedallian). Ainsi comprise, l'immunité représenterait presque toute la physiologie : c'est vraiment trop vaste.

Le terme a été « confisqué » par les bactériologistes, selon l'heureuse expression de Bordet. Une définition qui correspond au sens habituellement admis est celle de Lisbonne : « L'immunité est la propriété qu'ont les êtres vivants de se défendre contre la pénétration et le développement des germes pathogènes dans leur organisme ».

Là encore il faut préciser et limiter un concept trop compréhensif et il semble que l'on doive, actuellement suivre Le Bourdellès et Sedallian, et distinguer avec eux deux modalités dans la lutte de l'organisme contre un microbe : les **fonctions de défense et l'immunité spécifique**. Les processus de défense caractérisent avant tout l'immunité naturelle proprement dite. Ils mettent en jeu l'organisme dans son ensemble, dans toute l'échelle de ses éléments constitutifs : organes, tissus, cellules et humeurs. Ils sont caractérisés avant tout par leur durée éphémère. Ils ne survivent point à la cause qui les a provoqués, à l'agression microbienne ; ils laissent l'organisme, après avoir exercé avec succès leur action protectrice, dans l'état même où ils l'ont trouvé ; pour être efficaces, ils doivent se renouveler lors de chaque agression, avec la même intensité. A côté de cette défense cellulaire ou phagocytaire, l'organisme développe un ordre différent de lutte : les réactions de l'immunité spécifique. Cette immunité s'adresse à une infection microbienne déterminée, se développant, s'accroissant au cours de la lutte contre le microbe et lui survivant. Elle est donc acquise, durable et spécifique. Enfin elle a pour témoin, sinon pour cause, la présence d'anticorps dans le sérum sanguin.

DISCUSSION DE L'IMMUNITÉ OBTENUE PAR LES ANTI-VIRUS.

1) Il faut résumer à nouveau les caractères qu'on lui a reconnus :

Au lieu d'application de l'antivirus, il y a une augmentation de la résistance à une inoculation virulente. Il faut le dire encore, c'est une augmentation de la résistance, réelle, parfois très marquée, mais ce n'est pas une protection complète, absolue ; presque toujours, il apparaît des phénomènes inflammatoires, mais beaucoup moins accusés que chez les témoins. Cette protection est limitée au territoire préparé, mais quelquefois s'étend plus ou moins loin. Tant qu'elle est localisée, elle est souvent peu durable ; par contre, elle apparaît très précocement.

Une véritable immunité générale peut s'y surajouter avec tous ses caractères (apparition progressive, longue durée, présence d'anticorps).

Quant à la spécificité, on la voit intervenir de deux façons : elle est stricte dans le cas d'immunité générale. Dans le cas d'immunité localisée, le facteur spécifique joue entre certaines limites ; il y a surtout, pour la virulence du germe, une limite inférieure au-dessous de laquelle la protection est très bien assurée par une substance protéique quelconque. On se rappelle que nous avons pu distinguer, dans le mécanisme de la protection par les antivirus, un facteur local, banal. Ce facteur local ou, plus concrètement, cette augmentation de la résistance des tissus préparés, coïncide avec des modifications histologiques, également localisées, à tel point que l'on peut dire que les unes sont le substratum et la cause de l'autre.

A cet élément local se surajoute, pour le stimuler, un élément spécifique qui est général. Il n'a pas de base histologique et il est l'amorce, la première manifestation de l'immunité générale durable, qui le prolonge parfois.

2) Que conclure ?

Quand il y a immunité générale, la conclusion s'impose : les antivirus constituent un antigène complexe, d'origine microbienne, susceptible de faire apparaître, chez un être vivant, une immunité générale et des anticorps.

Pour comprendre la protection locale, il faut se rappeler que l'antivirus n'est pas une substance, mais une entité artificielle représentant une somme de propriétés diverses. A une composition complexe, correspondent des propriétés multiples. Il ne faut pas s'étonner que l'action des antivirus *in vivo* mette en jeu plusieurs modalités réactionnelles différentes. Et, en effet, dans les caractères de l'immunisation locale par anti-

rus, on trouve certains éléments qui appartiennent aux processus de défense, et d'autres à l'immunité spécifique.

Très souvent l'action des antivirus se résume en une simple augmentation de la résistance naturelle. Quand ce seuil est élevé, quand la résistance naturelle est grande, et la virulence microbienne relativement faible (1), les phénomènes constatés peuvent s'expliquer uniquement par l'intervention de l'augmentation de la résistance naturelle ; peut-être la spécificité joue-t-elle aussi un rôle, mais rien ne le prouve, et elle n'est pas indispensable. Gratia a pu dire : « Il s'agit d'immunité naturelle qu'un artifice a renforcée en une région déterminée en y concentrant les facteurs physiologiques de la défense ».

Quand la virulence du microbe est plus grande, par exemple quand la maladie déterminée est généralement mortelle pour les témoins, une protection non spécifique ne peut suffire ; on ne peut avoir une action efficace que si le bouillon-filtrat est apparenté au microbe, il permet alors de coordonner et d'amplifier les moyens de défense locaux et de mettre en œuvre rapidement les réserves de l'organisme entier. Aussi les résultats sont d'autant meilleurs que l'inoculation d'épreuve est pratiquée un temps optimum après l'application des antivirus : le processus réactionnel local ne s'est pas encore atténué, et l'effet général se développe déjà. Ce laps de temps est d'environ 24 à 48 heures. Après plusieurs jours, la résistance locale diminue jusqu'à un retour à l'état initial, l'organisme n'est plus alors protégé si l'antivirus n'a pas eu une action antigène suffisante pour créer une immunité générale.

Une expérience de Balteanu et Tudoranu montre bien l'intervention successive d'une augmentation non spécifique de la résistance naturelle, puis d'une immunité spécifique.

Cobayes préparés par injection sous-cutanée d'antivirus cholérique pour les uns, d'antivirus proteus pour les autres. Le lendemain, injection d'une dose mortelle de vibrions cholériques à une moitié des cobayes : ils meurent dans la proportion de 3/5, qu'ils soient préparés avec le filtrat spécifique ou avec le filtrat de proteus. Par contre, si l'injection virulente est faite dix jours après, les cobayes préparés avec l'antivirus cholérique résistent, ceux préparés avec l'antivirus proteus meurent.

Cette expérience montre que des filtrats ayant une richesse protéique semblable confèrent immédiatement une résistance égale et que l'immunité n'est spécifique qu'après plusieurs jours (2).

(1) Ce que Kandiba et Sadovski désignent sous le nom « d'index de contagion peu élevé ».

(2) On comprend mal comment les auteurs peuvent conclure qu'il n'existe pas d'immunité non spécifique chez les cobayes vaccinés avec un filtrat de Proteus. Leur expérience montre que cette immunité est réelle, quoique peu durable.

On pourrait, sur un graphique, représenter deux courbes qui se chevauchent : ce sont ces deux facteurs de l'immunité. L'une de ces courbes a une ascension franche, un maximum rapidement atteint, qui se maintient presque en plateau pendant quelques jours, puis décroît en pente douce. L'autre courbe symbolise le facteur général spécifique : comme lui, elle est très variable, parfois presque inexistante, plus souvent elle s'élève lentement, progressivement jusqu'à un certain niveau auquel elle se maintient un peu, puis décroît et s'annule : l'organisme ne conserve plus le souvenir de l'antivirus ; enfin, dernière éventualité, cette courbe peut ne plus descendre et rester indéfiniment élevée : une immunité générale s'est établie.

Sur ce graphique une ligne parallèle à l'axe des abscisses indiquerait, selon sa hauteur, le degré de la virulence microbienne. Si la ligne de virulence passe au-dessus des deux courbes, c'est l'infection, d'autant plus grave que la différence de niveau est grande. Si les courbes schématisant la résistance organique sont plus élevées, c'est l'immunité.

L'immunité due aux antivirus est donc complexe comme les corps qui lui ont donné naissance.

CHAPITRE IV

Nature des antivirus

Les antivirus résultent de la vie d'un microbe dans un bouillon de culture, pendant un temps prolongé. Dans ce milieu, il est apparu un pouvoir inhibiteur pour la croissance du microbe, et un pouvoir immunisant contre l'action pathogène de cette bactérie.

Comme on a séparé les corps bactériens, c'est dans le milieu de culture qu'il faut chercher les raisons de ces propriétés nouvelles ; c'est par l'intermédiaire de ce liquide, qui représente un véritable milieu intercellulaire, que les bactéries agissent.

On peut poser dès le début qu'il n'a jamais été possible d'isoler une substance répondant de façon complète à la définition de l'antivirus. Par aucune méthode, mécanique, physique, chimique ou biologique, on n'a pu extraire l'antivirus. Il faut donc étudier les modifications que le milieu de culture a subies depuis qu'il a étéensemencé, et se demander quelles sont les variations responsables des deux propriétés nouvelles du filtrat. On envisagera successivement :

1° Les modifications physico-chimiques, sous l'influence de la filtration ou de la croissance du microbe ;

2° L'appauvrissement en matières nutritives et en facteurs de croissance ;

3° L'apparition de substances nouvelles :

— Produits de déchets résultant de la dégradation des substances nutritives par le métabolisme bactérien.

— Produits de la lyse des corps microbiens.

— Action des sécrétions normales du microbe (pigments, toxines, hémolysines, diastases).

— Sécrétion de substance nouvelle = l'antivirus spécifique de Besredka.

I. MODIFICATION PHYSICO-CHIMIQUE DU MILIEU.

A) LA FILTRATION.

C'est le procédé employé par Besredka pour séparer les corps microbiens du bouillon dans lequel ils se sont développés.

Aldershoff soutient que l'action inhibitrice apparaît dans le bouillon ordinaire non ensemencé, à la suite de filtrations répétées (jusqu'à 7 fois dans ses expériences). On modifierait ainsi l'état physico-chimique des protéines. Il n'y aurait évidemment aucune spécificité, puisque ces bouillons filtrés s'opposent à toute culture.

Il est facile de démontrer qu'en général il n'en est pas ainsi :

1. Les antivirus s'obtiennent après une ou deux filtrations. Chaillot a montré que le bouillon ordinaire filtré 4 fois de suite sur bougie Chamberland L 3 conserve des éléments nutritifs suffisants.

2. Les antivirus exercent leur action seulement sur des microbes déterminés et ne s'opposent pas à la croissance de tous les microbes.

3. On peut éliminer la filtration et constater l'inhibition soit dans des cultures tuées par la chaleur, soit débarrassées de leurs corps microbiens par la centrifugation, ou le collage (procédé de Jaumain).

4. Pour Ninni et Molinari, la valeur des antivirus diminue à mesure qu'augmente le nombre des filtrations. Les filtrats sont d'autant moins efficaces que, dans l'espace de 20 jours, il y a plus de filtrations suivies immédiatement d'un nouvel ensemencement. Ninni et Molinari en concluent que, s'il ne se forme pas d'antivirus, c'est que les microbes n'ont pas le temps de se lyser.

B) PROPRIETES PHYSIQUES DES MILIEUX VACCINES.

L'antivirus est un milieu de culture modifié : il n'a pas exactement les mêmes constantes physico-chimiques qu'avant d'être ensemencé.

L'intérêt de ces modifications n'est pas uniquement documentaire, car elles représentent un des éléments dont la somme constitue l'antivirus. On a même prétendu que l'antivirus n'existait pas et que les seules perturbations physico-chimiques du milieu étaient responsables des phénomènes constatés.

Cette opinion est trop absolue, elle ne tient pas compte

des substances provenant de la lyse ou du métabolisme des corps microbiens, ni de l'épuisement du milieu de culture.

Cependant les phénomènes d'inhibition peuvent en partie s'expliquer par ces changements physiques ; ainsi le streptocoque acidifie le milieu et le rend impropre à la croissance de tous les autres microbes ; mais ce qui prouve bien que ce n'est pas là tout l'antivirus, c'est qu'en neutralisant à nouveau on finit par obtenir un antivirus streptococcique alcalin.

Kopaczewski a étudié méthodiquement le vieillissement des cultures, et il prétend qu'il y existe des modifications physiques telles qu'elles rendent tout développement microbien ultérieur impossible. La tension superficielle augmentée entraînerait l'agglutination, tandis qu'abaissée elle provoquerait la lyse ; les variations du pH donneraient aussi une bactériolyse, mais par le changement de la perméabilité de la membrane.

Chaque microbe modifie le milieu de la même façon ; il y a donc une véritable spécificité physique des microbes.

Propriétés physico-chimiques des cultures microbiennes (Kopaczewski).

	TENSION SUPERFICIELLE		VISCOSITÉ		CONDUCTIVITÉ ÉLECTRIQUE (EN 40-4)		P H	
	Initiale	Terminale	Initiale	Terminale	Initiale	Terminale	Initiale	Terminale
Bouillon filtré	52,82	54,50	1,07	1,12	132,6	130,6	6,5	8,6
Pneumocoque	52,82	56,67	1,10	1,28	125,6	118,0	6,6	6,1
Streptocoque	53,06	55,12	1,05	1,16	131,1	126,9	6,3	6,1
Staphylocoque	53,06	55,90	1,10	1,19	126,9	122,9	6,4	7,0
Gonocoque	55,90	53,15	1,19	1,14	124,7	124,2	6,3	5,9
Colibacille	53,06	53,28	1,14	1,13	135,8	141,5	6,7	7,2
V. cholérique	53,90	57,23	1,14	1,13	120,4	141,5	6,1	7,9
Charbon	53,39	55,14	1,10	1,19	125,5	132,6	6,3	6,3
Pyocyanique	55,10	61,54	1,11	1,19	131,1	167,4	6,9	6,5
Typhique	53,94	52,96	1,11	1,25	131,1	132,6	6,3	7,4
Diphtérique	54,53	54,98	1,14	1,13	122,9	136,6	6,7	7,0
Proteus	51,02	52,91	1,11	1,14	126,7	154,5	6,5	7,1
Dysentérique	51,93	52,80	1,71	1,48	133,3	142,1	6,3	7,2

Ce tableau montre que certaines modifications sont particulièrement nettes : augmentation de la tension superficielle (vibron cholérique, pyocyanique), de la viscosité (typhique, pneumocoque), de la conductivité électrique (pyocyanique, proteus, vibron cholérique), du pH (vibron cholérique), abaissement du pH (streptocoque, pneumocoque). Mais ces modifications ne sont généralement pas assez importantes pour tout expliquer : on chercherait vainement, dans ce tableau, les raisons pour lesquelles les différents cocci, le typhique, le diphtérique, vaccinent le milieu contre eux-mêmes et permettent la croissance des autres microbes.

Rôle de l'équilibre acido-basique. — La réaction du milieu n'intervient réellement que dans quelques cas rares (streptocoques), en général elle peut tout au plus contribuer légèrement à rendre le milieu inapte à la culture.

Les modifications du pH varient selon l'espèce. Elles se font assez rarement dans le sens de l'acidité. Le microbe le plus actif à cet égard est le streptocoque qui abaisse le pH jusqu'à 6,0 — 5,4 — 5,2. Le pneumocoque (Kopaczewski), le *m. melitensis* (Bonnano) acidifieraient le milieu, mais ce changement n'est pas important, par ex. de 7,6 à 7,0 dans le cas de *m. melitensis*.

La plupart des microbes alcalinisent leur milieu de culture : c'est ce qui ressort des constatations de Chaillot sur l'antivirus staphylococcique (7,4), cholérique (7,8 — 8,9), typhique (7,9 — 8,2), colibacillaire (8,2 — 8,4), d'Hunwicke avec l'antivirus staphylococcique (8,6), de nos observations sur l'antivirus pesteux ou pseudo-tuberculeux (8,2).

Ces variations de l'acidité ionique ne sont jamais de bien grande amplitude ; elles se font dans des limites parfaitement compatibles avec les exigences des microbes. Le cas du streptocoque lui-même n'a pas la signification importante que lui accordent Louros et Göessler. Dzerzhgowsky a pu, en cultivant le streptocoque dans un bouillon à réaction alcaline stable, rendre ce milieu complètement réfractaire à la croissance du microbe.

Une vieille observation citée par Zoeller montre bien le peu d'importance du pH dans l'inhibition : les cultures anciennes de pyocyanique sont très alcalines ; or, elles se montrent réfractaires à la culture du vibron cholérique, qui pourtant cultive parfaitement en milieu alcalin.

II. LES DEUX HYPOTHESES (épuisement ou intoxication).

L'influence des modifications physico-chimiques du milieu étant éliminée, tout au moins pour la généralité des cas, il reste deux éventualités :

— Disparition de substances qui existaient dans le milieu nutritif.

— Apparition de substances nouvelles.

Il faut faire remarquer tout de suite que l'une de ces hypothèses n'exclut pas obligatoirement l'autre ; ces effets peuvent très bien s'associer. C'est d'ailleurs ce qui arrive en réalité comme le montre l'expérience que nous avons réalisée.

On prépare un antivir^{us} staphylococcique : le filtrat ne permet aucun développement du staphylocoque. On essaye sur ce bouillon vacciné l'influence de bouillon ou d'eau physiologique en quantités variables.

Première série. — Cet antivir^{us} est réparti en dix tubes à raison de 5 c.c. par tube. On ajoute du bouillon en quantité progressivement croissante, dans la proportion de 1/20, 1/15, 1/12, 1/10, 1/8, 1/5, 1/4, 1/2 et 1/1 ; le dixième tube sert de témoin. Tous les tubes sont ensemencés. Le lendemain on constate qu'il se produit un trouble dans tous ceux qui ont reçu au moins 0,5 c.c. de bouillon, c'est-à-dire au moins le 1/10^e de leur volume.

Deuxième série. — On prépare une même série de tubes, mais on ajoute de l'eau physiologique dans les mêmes proportions que le bouillon. Le développement du staphylocoque ne se fait que dans les tubes ayant reçu 1,25 c.c. ou davantage, c'est-à-dire plus de 1/4 de leur volume.

Cette expérience très simple montre que la dilution seule supprime l'inhibition : il y a donc des substances qui, à un taux déterminé, sont responsables de l'effet empêchant. Par ailleurs, l'addition de bouillon neuf restitue aussi au filtrat ses propriétés de milieu de culture. Comme il a fallu ajouter une moins grande quantité de bouillon, ce n'est donc pas la dilution qui intervient, mais l'apport de substances nutritives.

On peut donc conclure que l'effet empêchant est dû à l'appauvrissement du milieu, et aussi à l'apparition de substances nouvelles.

Ces deux modifications du milieu s'associent souvent pour constituer un ensemble de conditions dysgénésiques qui sont responsables de l'arrêt de la culture.

Pour ce qui est de l'effet immunisant, on est obligé d'admettre qu'il est dû, au moins en partie, à l'apparition de substances nouvelles dans le milieu ; on ne pourrait sans cela expliquer les propriétés antigènes des antivir^{us}.

III. EPUISEMENT DU MILIEU EN MATIERES NUTRITIVES.

A) APPAUVRISSEMENT DU MILIEU.

C'est la vieille hypothèse de Pasteur, qui, par simple extension, avait servi à expliquer l'immunité dans les maladies infectieuses.

Manteufel, en 1906, à propos du travail de Conradi sur les autotoxines, avait soutenu que le facteur empêchant, résistant à 100°, résultait de l'épuisement du milieu.

Cette explication a été reprise par Weichard. Zavagli et Grumbach l'admettent aussi, tout en faisant intervenir le pH.

Renaux également prétend que l'appauvrissement joue un rôle important.

Dans trois tubes, il met respectivement 5 c.c. d'antivirus staphylococcique - 5 c.c. d'antivirus et 5 c.c. de bouillon - 5 c.c. de bouillon. Ces tubes sontensemencés avec du staphylocoque ; après 24 heures, l'auteur constate que dans le tube 1 il y a une opalescence très légère ; dans le tube 3, un trouble très abondant et il observe un trouble intermédiaire dans le tube qui renferme antivirus et bouillon. Si au tube 3, il ajoute 5 c.c. d'antivirus, après mélange, le trouble est devenu homogène. Nouveau séjour de 24 heures à l'étuve ; tous les tubes présentent un développement microbien uniforme : ils renfermaient tous une quantité égale de bouillon nutritif, dilué dans une quantité égale d'antivirus.

Cette expérience n'est pas probante, parce qu'il y a, non seulement addition de matériaux nutritifs, mais aussi dilution de l'antivirus. D'autre part, Renaux se sert d'un bouillon incomplètement vacciné : dans ce cas, on observe souvent un simple retard du développement microbien, et, en 48 heures, le retard à la croissance a disparu. Il manque donc, à son expérience, un quatrième tube témoin qui n'aurait jamais renfermé que de l'antivirus et dans lequel le trouble serait resté peu marqué, ce qui n'est pas démontré.

Des expériences de dilution à peu près comparables ont été faites par Chaillot (1). Cet auteur invoque, comme facteur responsable de l'inhibition, l'intervention d'une substance inhibitrice et non pas celle de l'appauvrissement du milieu. Mais cette expérience surprend un peu, car Chaillot constate que le mélange d'antivirus et de bouillon en quantités égales ne permet aucun développement microbien, ce qui n'est pas la règle.

B) DIMINUTION DU GLUCOSE.

Barg a montré que l'addition de glucose ou de lactose à 10 % dans un bouillon vacciné contre le staphylocoque, res-

(1) Les expériences de Chaillot sont antérieures à celles de Renaux.

titue à ce milieu ses propriétés nutritives, mais ne modifie pas ses propriétés immunisantes.

Dzerchowsky et ses collaborateurs affirment de même que l'absence de culture du streptocoque dans le filtrat d'un bouillon où il a déjà poussé est lié à la disparition des hydrates de carbone.

Matjewski fait intervenir la perte d'aliments énergétiques (macération de viandes, glucides) et non pas celle d'aliments plastiques (peptone).

Sagastume et Solari ont rendu leur pouvoir nutritif à des milieux épuisés en leur ajoutant des sucres.

Cianci précise que le choix du sucre n'est pas indifférent : il ne s'agit pas de n'importe quels sucres, mais seulement de ceux qui sont fermentescibles par les microbes. Puisque le glucose est fermentescible par de très nombreux microbes, et puisqu'il existe dans la viande, on comprend que l'addition de bouillon neuf restitue au filtrat ses propriétés nutritives.

En résumé, on peut dire que si on ajoute un hydrate de carbone au bouillon épuisé et filtré, il se produit un développement normal.

Malgré les critiques de Gundel, cette opinion est vraie. Mais il ne faut pas conclure trop vite. Il y a une critique qui vaut pour toutes les théories, rejetant l'existence d'un anti-virus, pour expliquer l'inhibition par appauvrissement en aliments nutritifs : c'est que l'on n'explique pas le rôle de la dilution du filtrat, ni la spécificité, ni l'action immunisante.

Il est probable évidemment que la disparition des glucides intervient, mais seulement de façon secondaire.

C) DIMINUTION DES ALBUMINES.

La diminution des albumines, albumoses et peptones a été invoquée par Epstein et Lorentz. Cette hypothèse ne paraît guère vraisemblable : elle a d'ailleurs été très peu discutée.

D) DISPARITION DES VITAMINES.

Malca Palevici, Bonnano ont incriminé la disparition des vitamines. L'adjonction des vitamines sous forme de jus de citron fait disparaître le pouvoir inhibiteur.

Cette observation ne peut avoir de portée générale, car on peut obtenir un antiviral en milieu purement minéral ; or, on sait que les « facteurs de croissance » n'existent pas dans les milieux composés de sels minéraux purs, chimiquement définis.

IV. APPARITION DES SUBSTANCES NOUVELLES.

A) PRODUITS DE DECHETS.

Résultant de la dégradation des substances protéiques du milieu, ou des microbes morts, puis digérés par les autres microbes survivants.

Eisler et Lehdorf ont incriminé des albumines dégradées, Hajos des produits métaboliques thermostables, Tzekhnowitzer, Ninni et Molinari des complexes azotés, Blitstein des produits de désintégration.

Il y a dans le métabolisme microbien, une phase catabolique qui, succédant à l'édification de substances très complexes, « correspond aux processus inverses, analytiques et destructeurs, qui libèrent des molécules simplifiées, en même temps qu'une quantité considérable de calories ».

Les bactéries produisent donc ce que l'on peut appeler « des substances de déchet ». Ces substances tirent leur origine, soit du protoplasme lui-même, soit des produits de transformation provenant de la nutrition. Elles sont fixes ou volatiles. Voici, d'après Dopter et Sacquépée, les principales substances :

— Produits fixes : acides organiques (lactique, formique, acétique), aldéhydes, leucine, glycolle, tyrosine.

— Produits volatils : H_2 , CO_2 , hydrogène sulfuré ou phosphoré, carbures d'hydrogène, acides gras, ammoniacs composés, mercaptan. Il peut y avoir production de corps indoliques aux dépens du tryptophane, ou de phénols, à partir de la tyrosine, mais ces corps résiduels n'apparaissent que dans les milieux qui contiennent l'acide animé correspondant.

Dans la cellule vivante, les enzymes protéolytiques opèrent une dégradation continue des matières azotées du protoplasme, ce qu'Euler et Linder désignent par le mot d'endoprotéolyse.

Berdnikov soutient que la vaccination du milieu est en raison directe de l'activité protéolytique du microbe, les bactéries, qui sont capables de dissoudre le plus énergiquement les substances azotées, étant celles qui vaccinent le plus énergiquement le milieu (pyocyanique, prodigiosus, proteus, coli). Par ailleurs, le milieu de culture perd d'autant plus d'azote que le degré de vaccination des milieux augmente. Il interviendrait donc deux éléments dans le déterminisme de l'inhibition : l'épuisement des milieux et l'accumulation de substances nuisibles.

Ninni et Molinari déclarent que l'antivirus résulte des produits de scission des substances constituant le matériel nutritif.

Ils emploient un bouillon peptoné glucosé, qui donne un développement microbien plus riche et régulier et ils constatent que le glucose diminue nettement l'action curative de l'antivirus, dont l'efficacité se rapproche de celle du bouillon ordinaire. Le fait que, dans les bouillons glucosés à développement régulier, l'antivirus soit moins actif, permet de rejeter l'hypothèse que l'antivirus se forme pendant la phase de multiplication. L'antivirus se produit donc durant la phase négative, par le mécanisme de la lyse des corps microbiens et des substances nutritives.

Il faudrait pouvoir préciser ce que l'on entend par produits de dégradation. Malheureusement c'est chose impossible. Ces corps azotés sont assez variables et de structure plus ou moins complexe, selon le degré de la protéolyse. Albumines, albumoses, peptones, polypeptides représentent des corps de plus en plus simples, mais dont la composition chimique n'est pas définie. On ne connaît bien que le terme ultime de ces dislocations : ce sont les acides aminés.

Acides aminés. — Une hypothèse assez séduisante est celle qui consiste à faire jouer un rôle important aux acides aminés, car ces corps peuvent expliquer l'effet immunisant aussi bien que l'effet inhibiteur.

Effet inhibiteur des acides aminés. — Vansteeberge a trouvé dans l'eau de levure autolysée des produits nocifs pour elle-même : il suffit d'augmenter la dilution pour éliminer cette action empêchante. Ce fait doit être attribué à certaines substances d'origine protéolytique : la tyrosine, qui devient nuisible au-dessus de 0,05 %, la leucine au-dessus de 0,66, et l'asparagine au-dessus de 1 %.

Puis Wyon et Mc Leod, Gordon et Mc Leod ont décrit l'inhibition des cultures microbiennes par les acides aminés. D'abord, ils étudient l'effet de l'addition d'amino-acides produits par la digestion tryptique d'un sérum coagulé : les cocci sont inhibés ; les paratyphiques restent indifférents ; le colibacille, le typhique et le v. cholérique sont favorisés.

Ces auteurs étudièrent ensuite l'action d'acides aminés isolés, et ils trouvèrent que la tyrosine à la concentration de 1 % empêche légèrement le développement du pyocyanique et complètement celui du Proteus, tandis que la glycine inhibe le pyocyanique au taux de 2,5 %.

Voici pour quelques acides aminés la concentration empêchante minima sur la croissance du staphylocoque :

Histidine	0,18
Tyrosine	0,21
Tryptophane	0,51
Cystine	0,96
Leucine	0,85

Il faut remarquer que les acides cycliques agissent à plus basse concentration que les acides à chaîne.

Enfin, des mélanges complexes d'hydrolysats de peptone sont inhibiteurs à des concentrations d'amino-acides du même ordre de grandeur que dans le cas d'acides aminés seuls.

Effet immunisant des acides aminés. — Sbarsky et Jermol-jena ont montré qu'une injection sous-cutanée de toxine (diphthérique, tétanique), mélangée à de la tyrosine, n'entraîne aucun trouble. La toxine, sous l'influence de l'acide aminé, se transformerait en une sorte d'anatoxine, car, tout en devenant atoxique, elle conserve ses propriétés antigéniques et floculantes.

D'autre part, d'après Figari et Sivori, les acides aminés, provenant de la dislocation d'un antigène, neutraliseraient spécifiquement son pouvoir toxique ; les amino-acides de la toxine diphthérique neutraliseraient le pouvoir toxique de cette dernière.

Critique. — Les expériences qui viennent d'être citées prouvent que les acides aminés interviennent sûrement dans la constitution des antivirus. Mais ce rôle n'est pas absolu.

E. Rosenthal et Patali ont étudié la production d'acides aminés dans les cultures. Ils ont trouvé que le staphylocoque et le streptocoque en produisent la même quantité, et le coli beaucoup moins ; de plus, il apparaît des acides aminés surtout pendant les 24 premières heures. Ces chiffres ne coïncident pas avec ce que l'on sait des antivirus, qui mettent longtemps à se former, et qui sont plus actifs, quand il s'agit du coli, qu'avec le staphylocoque ou le streptocoque.

Nous-même avons cherché si les acides aminés, à la concentration, où ils entravent le développement microbien, provoquaient une leucocytose. Nous avons constaté que la leucine, la tyrosine, la cystine n'empêchaient le développement du staphylocoque que lorsqu'elles étaient ajoutées à de l'eau peptonée à la concentration de 1 à 2 %. Nous avons rempli avec cette eau peptonée de petits tubes capillaires, fermés à une extrémité, et qui étaient introduits dans le péritoine de cobayes. Après 6 heures, les tubes étaient retirés du péritoine et leur contenu était examiné. Il n'y avait que de rares leucocytes à l'intérieur du tube, tandis que chez les témoins (eau peptonée sans amino-acides), l'afflux leucocytaire était abondant. Donc, dans ce cas, les acides aminés ont un effet chimiotropique négatif sur les globules blancs.

Les acides aminés interviennent probablement dans la production de l'antivirus, mais leur action est insuffisante.

B) PRODUITS DE LA LYSE DES CORPS MICROBIENS.

L'antivirus ne se forme qu'en plusieurs jours, il n'existe que lorsque les microbes ont cessé de se développer ; à ce moment de nombreux éléments bactériens sont morts ou présentent des formes d'involution. L'antivirus n'est peut être qu'un produit de la bactériolyse spontanée.

L'expérience de Jaumain (autolyse microbienne en tubes scellés) semble confirmer cette hypothèse, car on obtient ainsi un antivirus.

Zoeller a essayé de résoudre cette question. Il ajoute à du bouillon une grande quantité de bacilles typhiques tués par la chaleur ; il laisse le mélange 24 heures à l'étuve, puis il filtre ; le filtrat n'a pas d'effet empêchant.

Cette expérience est passible de deux critiques : Zoeller s'est servi du bacille typhique, microbe qui vaccine peu le milieu ; ensuite, le séjour à l'étuve a été trop court. Nous avons répété cette expérience avec des staphylocoques tués que nous avons laissés 15 jours dans le bouillon. Ce milieu, une fois filtré, ne gênait pas le développement microbien.

Il faut donc, pour obtenir un antivirus, que le microbe se soit développé dans le milieu de culture. La lyse de nombreux corps microbiens, par le bactériophage, ne vaccine pas le milieu. Celle obtenue par le procédé de Jaumain est rapide, mais elle n'est pas assez précoce pour avoir empêché un certain développement des bactéries. On ne peut donc obtenir un antivirus aux dépens de microbes morts.

C) ACTION DES SECRETIONS NORMALES DU MICROBE.

Les toxines et diastases microbiennes jouent peut-être un rôle, mais il n'est que très accessoire. Il ne peut intervenir que pour des microbes, tels que le pyocyanique, ayant des produits de sécrétion particulièrement nocifs. Les pigments ne contribuent guère à la vaccination du milieu : le pyocyanique ne sécrète pas de pyocyanine en milieu minéral, bien que sa culture y donne un antivirus.

D) L'ANTIVIRUS, SUBSTANCE AUTONOME.

On a souvent essayé d'isoler une substance ayant les caractères de l'antivirus, mais les résultats n'ont jamais été très concluants.

De Freudenreich, par évaporation d'un filtrat pyocyanique, avait obtenu un extrait qui, ajouté en quantité suffisante à un milieu neuf, empêchait la culture. Le cas du pyocyanique

est mal choisi, car les extraits de culture ont une action bactériolytique très puissante.

Carpano a évaporé au bain-marie un bouillon vacciné contre le staphylocoque. Le résidu est soluble dans l'alcool et dans l'éther ; incorporé à de la gélose neuve, il gêne le développement de microbes qui sont ensemencés sur ce milieu ainsi modifié.

Pour Goldie, le phénomène d'inhibition serait dû à des produits alcalins bactériens solubles, susceptibles d'être adsorbés par divers colloïdes, mais non par le kaolin. Ces substances sont facilement détruites par oxydation, ou par les acides. L'auteur conclut que ces caractères correspondent à ceux des substances aminées qui sont libérées dans certaines conditions, au cours de la désagrégation cellulaire.

Renaux est arrivé à précipiter par l'alcool les substances qui empêchent le développement microbien.

Enfin, c'est ici qu'il faut placer l'hypothèse de Besredka sur la nature de l'antivirus : substance existant dans le corps microbien, elle est libérée par sa destruction. C'est donc un corps autonome, responsable de l'action immunisante et de la spécificité. Quant à l'effet inhibiteur il faut le distinguer : il n'est pas constant.

L'antivirus dans le sens où l'entend Besredka n'a jamais été isolé. C'est donc encore une hypothèse. De là à nier son existence, il n'y avait qu'un pas qui a été vite franchi. Il en est résulté sur ce sujet deux opinions absolument opposées : l'antivirus est une substance autonome, disent les uns ; l'antivirus n'existe pas, répondent les autres ; ce que l'on désigne sous ce nom sont de simples modifications du milieu, sans aucune spécificité. Comme toujours, la vérité réside en un sage équilibre qui accorde les uns et les autres.

Il y a des faits que l'on ne peut discuter. Dans de vieilles cultures, apparaissent deux propriétés nouvelles, qui sont généralement associées. D'autre part, on constate qu'en même temps le milieu de culture se modifie : de nouvelles substances se forment, des éléments constitutifs disparaissent, les caractères physiques changent. Dans l'ensemble on peut dire que le milieu s'est à la fois enrichi et appauvri, et s'il s'est enrichi en éléments nouveaux (produits de dégradation protéique, polypeptides, acides aminés), c'est justement parce qu'il s'est appauvri en éléments nutritifs. Il est donc logique de rattacher ces modifications de la constitution physique et chimique à l'apparition de nouvelles propriétés biologiques.

On comprend facilement que le pouvoir inhibiteur et le pouvoir protecteur puissent être séparés. Si, à un milieu vacciné, on ajoute des hydrates de carbone, le développement

microbien repart : on a neutralisé l'appauvrissement, mais les substances protéiques spécifiques d'origine microbienne n'en existent pas moins avec leurs caractères antigènes et immunisants.

De même, dans une culture jeune, le bouillon acquiert ses vertus immunisantes avant d'inhiber le développement microbien. Ce milieu, encore trop riche et trop peu toxique, permet la croissance des bactéries ; mais il confère déjà l'immunité, car il renferme suffisamment de produits microbiens qui ajoutent leur effet à celui des matières protéiques constituant le bouillon.

Cependant, si le pouvoir empêchant des vieilles cultures peut être distingué du pouvoir immunisant, ce n'est que dans une certaine mesure. On n'a pas le droit de séparer complètement ces deux propriétés fondamentales. Les substances microbiennes spécifiques responsables de l'immunisation se forment aux dépens des matières nutritives qui diminuent, ce qui est la cause de l'inhibition. Un milieu de culture épuisé renferme donc plus de produits microbiens que lorsqu'il permettait encore la croissance des bactéries. Il est, par conséquent, préférable d'employer un milieu vacciné plutôt qu'un filtrat de culture récente.

Cette association de deux propriétés sous le nom d'antivirus ne résulte pas d'un « malentendu », d'une confusion « toute » animiste de l'usure d'un milieu et de l'immunité d'un être « vivant », selon l'expression de Jausion. Il y a eu évidemment des méprises verbales regrettables. Qui se douterait, s'il n'était prévenu, que « bouillon vacciné » et « bouillon-vaccin » sont des expressions désignant deux propriétés différentes d'un même filtrat ? Pourtant, malgré cela, on doit unir les propriétés immunisante et inhibitrice d'un milieu : ce rapprochement n'a rien d'arbitraire, il résulte de la nature même des choses.

Jausion définit l'antivirus comme étant la somme hypothétique des propriétés immunisantes et réfractaires d'un filtrat ». Cette définition est très juste, à la condition de supprimer le mot « hypothétique ». Il n'y a hypothèse que si l'on admet que cet ensemble est représenté par une substance précise.

L'antivirus est une entité abstraite. Ce n'est pas un corps chimiquement défini. C'est une union de deux propriétés biologiques, parentes et solidaires. On serait tenté de dire que, dans un milieu de culture, il s'est développé non pas « un antivirus » mais un « **effet antivirus** », pour bien montrer qu'il s'agit de l'acquisition de propriétés biologiques. Cette modification fonctionnelle est la résultante des perturbations physiques et chimiques du milieu.

CHAPITRE V

Rapport des antiviruses avec les autres produits de la lyse microbienne

I. BACTERIOPHAGE

Dans un milieu vacciné renfermant un antivirus, comme dans une culture détruite par le bactériophage, il existe des produits de lyse des corps microbiens avec leurs protéines et leurs éléments antigéniques, et l'on peut vacciner aussi bien avec l'un de ces milieux qu'avec l'autre.

Le lysat bactériophagique est-il identique à l'autolysat spontané tel qu'il existe dans les vieilles cultures ? Il faut se demander également si l'action de l'antivirus renforce celle du bactériophage ou si, au contraire, elle l'empêche.

Ces rapports doivent être examinés tant à un point de vue théorique purement spéculatif qu'à un point de vue pratique : pour le traitement d'une infection, doit-on associer l'antivirus au bactériophage, ou l'emploi de l'un de ces agents thérapeutiques exclut-il l'autre ?

A) PROBLEMES THEORIQUES.

Au point de vue des rapports existant entre l'antivirus et le lysat bactériophagique, trois problèmes doivent être envisagés :

1° Y a-t-il identité entre l'antivirus et le lysat bactériophage ?

2° Le bactériophage produit-il un antivirus ?

3° L'antivirus produit-il une bactériolyse ?

I. PROBLEME DE L'IDENTITE DE L'ANTIVIRUS ET DU BACTERIOPHAGE.

Il y a une distinction initiale à poser. Il ne faut pas comparer, au point de vue identité de nature, l'antivirus et le bactériophage, mais l'antivirus et le lysat bactériophagique, indépendamment de son principe lytique. En effet, le lysat, quand il renferme encore un bactériophage vivant, ne peut être comparé aux milieux vaccinés. Ses propriétés sont évidemment très différentes : lyse des microbes avec passage en séries ; action qui est inactivée par la température, par le vieillissement parfois ; pouvoirs de donner un antisérum.

Il n'y a qu'une façon de supprimer le principe lytique dans un liquide qui le contient : c'est le chauffage. L'ultra-filtration ne peut guère être utilisée car elle risque de retenir en même temps des produits de dégradation protéique, ce qui fausserait les résultats.

On peut alors chercher si le lysat bactériophagique possède les deux propriétés qui définissent l'antivirus :

a) **Recherche de l'action inhibitrice.** — Nous nous sommes servi d'un lysat très riche en corps microbiens dissous.

Dans du bouillon on met en suspension des bacilles de Shiga, venant d'une culture de 24 heures sur gélose ; on réalise une émulsion très trouble que l'on inocule avec un bactériophage anti-Shiga. Le liquide s'éclaircit un peu, mais reste trouble. On se souvient que d'Hérelle a démontré qu'après la destruction d'un certain nombre de bactéries (environ 700 millions par cc.) la lyse s'arrête. Ce bouillon exerce un pouvoir inhibiteur sur la bactériophagie ; est-il en même temps devenu réfractaire à la croissance des bactéries, autrement dit, s'y est-il développé un antivirus ?

Ce milieu est filtré, puis stérilisé à l'autoclave : il ne renferme donc plus ni microbes, ni bactériophage. Ensemencé avec du bacille de Shiga, il en permet très bien la croissance.

b) **Recherche de l'action immunisante.** — Les expériences de Gratia, Ilitch et Reynals, Alexeef montrent qu'un lysat staphylococcique, en application locale, exerce une action préventive nette.

c) **Les différences entre ces deux substances.** — Besredka admet que le bactériophage libère l'antivirus inclus dans les corps microbiens, comme le fait l'autolyse spontanée.

Il est évident que la bactériophagie provoque l'apparition de produits de désintégration microbienne. Mais, à la différence de l'antivirus, il n'y a pas modification des éléments constituant le milieu de culture, les bactéries n'ayant pas eu

le temps de se développer ; aussi n'apparaît-il pas d'effet inhibiteur sur la croissance microbienne. On ne saurait donc assimiler un lysat bactériophagique à un antivirus.

2. LE BACTERIOPHAGE PRODUIT-IL UN ANTIVIRUS?

La croissance des bactéries, dans un milieu de culture, modifie ce milieu et y fait apparaître deux propriétés antagonistes de ces bactéries. Le bactériophage se comporte-t-il comme les microbes en vaccinant le milieu contre lui-même ?

D'Hérelle a constaté que la lyse s'arrête quand il y a eu plus de 700 millions de bacilles lysés par cc. Donc, plus le milieu est riche en substances dissoutes, plus l'inhibition est marquée, et moins la multiplication des bactériophages est active.

De même, en milieu solide, la bactériophagie s'arrête, les plages cessent de grandir, par suite de l'accumulation des produits formés pendant la réaction ; l'inhibition se produit d'autant plus facilement que les produits solubles diffusent moins bien. Il est donc évident que ces produits solubles résultant de l'activité des corps microbiens entravent l'action du bactériophage.

On peut aussi se demander si les produits de lyse bactériophagique vaccinent les bactéries contre une action ultérieure du bactériophage. Seules, les recherches d'Asheshov suggèrent une réponse à cette question. Il faut préciser qu'elles ne constituent pas une démonstration, mais une simple analogie.

Asheshov a recherché si l'on pouvait obtenir une immunisation des microbes contre le bactériophage en les ensemençant dans un lysat rendu ultra-stérile par filtration. Après 20 passages les bactéries sont encore sensibles au bactériophage, la lyse se produit aussi rapidement, mais les colonies secondaires sont beaucoup plus nombreuses. Nous répétons que cette expérience n'a qu'une simple valeur indicative : les résultats n'en sont pas suffisamment nets, et l'on ne peut assimiler une bactérie à un tissu. Tout ce que l'on peut dire, c'est qu'il est possible que les lysats ultra-stériles exercent vis-à-vis du bactériophage, une action préventive, comparable à celle d'un antivirus microbien pour l'infection correspondante.

3. LA LYSE PAR LES ANTIVIRUS.

En règle générale, un antivirus n'est pas bactéricide : le microbe, qui est à son contact, ne peut se développer, mais conserve sa vitalité. Donc, la différence est généralement grossière avec l'action du bactériophage de d'Hérelle.

Il y a cependant des expériences qui réalisent une transition entre l'action de l'antivirus et celle du bactériophage.

Ainsi Gratia (1) a constaté un antagonisme entre deux

(1) C. R. Soc. Biol., 1925, t. 93.

souches de colibacilles : dans le milieu de culture existe une substance empêchante, résistant à la chaleur et ne produisant pas le phénomène de l'inhibition en série.

Bruynoghe et Dubois ont observé qu'un filtrat de culture d'un bacille d'Eberth agit sur le colibacille : il s'agit d'une inhibition plus que d'une lyse, car il n'y a pas de passage en série.

Weinberg et Aznar ont bien posé le problème et ont cherché s'il existe un « rapport entre les substances lytiques secrétées par un microbe, la vaccination d'un milieu de culture et le phénomène de d'Hérelle » (2).

D'après eux, un filtrat d'une culture de *b. de Shiga* est capable, après six passages, de lyser complètement une culture de *b. de Shiga* en bouillon. Les substances vaccinales se renforceraient donc par passages successifs au point de devenir autobactériolytiques.

Enfin il faut se rappeler que Lisbonne et Carrère ont vu que la lyse transmissible peut résulter d'un simple antagonisme microbien.

Ces expériences ne permettent pas de conclure, mais elles montrent que, dans des conditions encore imprécises, un filtrat de culture microbienne peut acquérir un pouvoir inhibiteur non pas tardif, mais précoce ; cette inhibition, au lieu d'être simplement négative peut devenir plus agressive et se transformer en une véritable lyse.

B) PROBLEMES PRATIQUES.

1. L'ASSOCIATION ANTIVIRUS-BACTERIOPHAGE.

Il est d'une importance pratique réelle de savoir si l'antivirus permet la bactériophagie.

D'Hérelle, le premier, s'est demandé si les produits dissous dans une culture bactérienne âgée, entravant le développement des bactéries, ont une action sur le phénomène de bactériophagie. Il conclut par la négative en raison de l'expérience suivante : deux cultures en bouillon de *b. dysentérique Shiga*, l'une jeune de 18 heures, l'autre vieille de 15 jours, sont centrifugées ; le culot de chaque tube est émulsionné dans le liquide de l'autre ; on inocule le bactériophage : l'émulsion « jeunes bacilles-vieux milieu » est limpide en 7 heures.

Rosenthal constate que l'antivirus n'exerce aucune action toxique sur le bactériophage. Il inocule un filtrat vaccin avec du bactériophage, puis une goutte de cette suspension est

(2) *C. R. Soc. Biol.*, 1922, t. 86, p. 833.

mise dans une culture microbienne : la lyse se produit dans les mêmes délais.

Rosenthal, puis son élève Dumas, concluent à la possibilité d'unir antivirus et bactériophage, mais cette association serait inutile si l'antivirus était ajouté contre la souche bactérienne sensible à la lyse ; le bouillon-vaccin doit atteindre les bactéries qui sont devenues résistantes, soit par suite de la présence d'antiphages indirects dans le sérum, soit par cultures secondaires. Aussi Rosenthal prépare-t-il un antivirus adapté spécialement à ces microbes. Les cultures bactériennes sont lysées *in vitro* par le bactériophage homologue, en s'éloignant légèrement des conditions nécessaires à une lyse complète ; on obtient ainsi des cultures secondaires. D'autre part, on fait agir des antiphages indirects, sur les bactéries lysables des cultures primaires et cela en présence du bactériophage homologue. Dans ces conditions, les bactéries, devenues résistantes, continuent à se développer. Ces bactéries et celles des cultures secondaires sont alors cultivées en bouillon. Un tel antivirus devient très efficace contre les microbes rendus résistants au bactériophage.

Critiques :

1° On admet volontiers que l'antivirus n'exerce pas une action sur la vitalité du bactériophage, mais rien ne prouve qu'il n'en modifie pas la virulence, ou qu'il n'en gêne pas le fonctionnement. C'est exactement le même raisonnement que si l'on disait : l'antivirus n'exerce aucune action sur la bactérie puisque, portée dans un milieu neuf, la bactérie se développe.

2° L'expérience de d'Hérelle n'est pas probante, car on ne sait pas s'il a véritablement employé un antivirus ; en effet, il n'a pas contrôlé si le bouillon âgé empêchait le développement du bacille de Shiga. Il est même probable que le bouillon n'était pas encore devenu réfractaire, puisqu'il faut au moins un mois pour que le b. dysentérique vaccine le milieu.

3° La nécessité d'un antivirus adapté spécialement aux colonies secondaires ou résistantes ne s'impose pas.

Nous avons préparé un antivirus avec du bacille de Shiga sensible à la lyse ; nous avons préparé aussi des cultures secondaires de ce bacille, simplement en maintenant à une température de 37°. Il nous a alors été possible de constater que l'antivirus Shiga était complètement réfractaire au développement des bactéries devenus résistantes.

4° L'antivirus gêne la bactériophagie.

Nous mettons en suspension des bacilles dysentériques vivants, provenant d'une culture sur gélose âgée de 18 heures,

dans un tube d'antivirus et dans un tube de bouillon, en quantités égales. Ces tubes sont inoculés avec du bactériophage. Le lendemain, le tube de bouillon est limpide, le tube d'antivirus est encore trouble. Cette expérience a été répétée plusieurs fois et a toujours montré que l'antivirus diminue considérablement la lyse qui n'est jamais complète.

2. LES ANTIPHAGES.

On sait que le bactériophage a une valeur antigénique réelle. Son introduction dans un organisme peut entraîner la production d'anticorps correspondants, les antiphages, qui s'opposent à son action. Le phénomène de d'Hérelle ne se produit plus, soit par suite de l'inhibition du principe lytique (antiphages directs), soit en raison d'une augmentation de résistance de la bactérie (antiphages indirects).

Ces antiphages ne se forment pas seulement après une injection de bactériophage, mais aussi après injection des corps microbiens eux-mêmes. D'Hérelle a démontré que le sérum antibactérien empêche la bactériophagie.

On voit la conclusion : les antivirus ayant une action antigène, il est probable qu'ils s'opposent à la bactériophagie en produisant des antiphages dans le sérum des malades traités par cette double médication biologique. Il n'a pas été donné de preuves expérimentales de cet antagonisme in vivo. Cependant il y a des arguments cliniques.

Raïga (1) a noté la fréquence des vaccinations antistaphylococciques dans les antécédents des sujets présentant des furoncles rebelles au bactériophage et il conclut que « la vaccinothérapie et la phagothérapie ne peuvent agir simultanément ».

D'Hérelle, dans une communication à la Société de Chirurgie, a déclaré que « l'action du bactériophage est souvent plus lente, parfois même nulle, chez des malades qui ont été préalablement traités par des vaccins ou des antivirus. Il s'en suit que, à plus forte raison, c'est une erreur d'utiliser conjointement au bactériophage d'autres thérapeutiques biologiques. »

3. VALEUR COMPAREE.

Il ne faut donc pas, pour des raisons expérimentales et cliniques, associer en thérapeutique l'antivirus et le bactériophage.

Il vaut mieux employer d'abord le bactériophage. Quand il agit, il est plus actif que les bouillons-vaccins : il peut s'adap-

(1) Raïga. Une cause d'insuccès du traitement par le bactériophage. (*Journ. des Proticiens*, 1^{er} décembre 1929, p. 794).

ter au microbe, ce que ne fait pas l'antivirus qui est un produit mort. Le bactériophage, même quand il ne peut lyser les microbes, agit à peu près comme un antivirus, car il renferme les produits de lyse des corps microbiens. L'emploi du bactériophage en premier lieu n'empêche pas l'action ultérieure de l'antivirus, et la réciproque n'est pas vraie. Enfin l'efficacité du principe lytique se juge très vite : l'action du bactériophage est rapide, ou elle n'est pas.

Aussi, est-il logique de se servir du bactériophage pendant quelques jours. Si son efficacité est réelle, il n'y a qu'à s'en tenir là ; sinon, il faut avoir recours aux antivirus.

II. AUTOLYSE ET HETEROLYSE

Il conviendrait également de comparer aux antivirus les produits de la lyse microbienne spontanée (autolyse) ou provoquée par d'autres êtres vivants (hétérolyse, par des moisissures). Dans un cas comme dans l'autre, les conditions sont différentes. Les produits de dégradation conservent évidemment une certaine valeur immunisante spécifique. Mais l'effet inhibiteur n'a jamais été signalé. Cette question fut d'ailleurs très peu étudiée : il est donc impossible de conclure.

Rapport des antivirus avec les milieux vaccinés solides

Les milieux de culture solides deviennent eux aussi réfractaires à la croissance du microbe qui s'y est déjà développé. Milieux solides et milieux liquides peuvent donc se « vacciner ».

Deux études générales ont été faites sur les milieux vaccinés et les phénomènes d'autoantibiose, l'une par Zoeller, l'autre par Gaté et Papascotas. Aussi, il nous paraît inutile de reprendre la question dans son ensemble.

Les antivirus rentrent dans ce cadre des milieux vaccinés ; mais, à côté d'eux, il y a les milieux vaccinés solides. Tous les auteurs ont admis, au moins implicitement, qu'il y avait identité entre les deux phénomènes. La question nous semble cependant mériter d'être posée. Les analogies sont très grandes, mais il y a aussi des différences qui, sans être essentielles, sont tout de même assez importantes.

1. LES FAITS IDENTIQUES.

L'INHIBITION.

Un milieu solide, dont la surface a été débarrassée, par lavage ou par raclage, des colonies microbiennes qui s'y étaient développées, devient impropre à une nouvelle culture de ces microbes.

Ce phénomène est tout aussi général que pour les milieux liquides. Il l'est même plus, car on peut obtenir une géluse

vaccinée contre le bacille du charbon, tandis que l'antivirus charbonneux, en milieu liquide, n'a pu être obtenu.

La spécificité n'est pas non plus rigoureuse : elle présente les mêmes caractères qu'en milieu liquide. L'inhibition ne s'exerce pas uniquement sur le germe qui a cultivé. Les saprophytes, qui se contentent de peu, poussent le plus souvent sur des milieux vaccinés, ce qui n'est pas le cas des microbes plus fragiles et plus exigeants. De même, il y a un rapport entre l'intensité avec laquelle un microbe vaccine sa gélose et son aptitude à se développer sur une autre gélose vaccinée.

Cette constatation est vraie jusque dans le détail : plus un microbe est luxuriant dans ses cultures et moins il est sensible à l'action des milieux vaccinés.

Cette notion ressort très bien des expériences de Remlinger et Nouri.

GELOSE VACCINEE	MICROBES									
	Coli	Typh.	V. chol.	Dipht.	Ch. des P.	Charb.	Prod.	Pyoc.	Staph.	Morve
Coli	0	0	+	0	—	+	+	+	—	0
Typhique	0	0	—	0	—	+	+	+	—	0
V. cholérique	0	0	0	0	0	0	+	+	—	0
Diphtérique	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0
Chol. des Poules	0	0	—	0	0	+	+	+	+	0
Charbon	0	0	0	0	+	+	+	+	+	0
Prodigiosus	0	0	0	0	0	+	+	+	+	0
Pyocyannique	0	0	0	0	0	0	+	+	0	0
Saphylocoque	0	0	+	0	—	—	+	+	0	+
Morve	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0

On voit que, là encore, les b. pyocyannique, prodigiosus, le v. cholérique, sont les microbes ayant la plus forte action inhibitrice. Le b. de la morve et le diphtérique n'ont encore qu'une action empêchante très faible.

Pierret distingue, dans les milieux ayant déjà été ensemencés, une « vaccination » spécifique pour le microbe correspondant et une « co-vaccination » pour les microbes du même groupe ; il distingue ainsi un certain nombre de groupes : b. typhique, para A, para B, coli ; Shiga, Flexner, His ; staphylocoque blanc, doré, tétragène ; b. du charbon et pyocyannique.

Carpano a étudié divers staphylocoques dans le but de trouver, dans leur comportement en milieu vacciné, un élément

de diagnostic différentiel, et il a constaté qu'ils se comportent tous de même, qu'ils proviennent d'une origine humaine, ou animale ou d'une lésion botryomycosique.

Carpano a cru trouver dans ces constatations la raison de l'association in vivo du staphylocoque avec d'autres micro-organismes ; il y a une tolérance réciproque pour les germes qui sont généralement associés au staphylocoque dans un processus infectieux.

	CROISSANCE des microbes dans milieux vaccinés contre le staphylocoque	CROISSANCE du staphylocoque sur milieux vaccinés contre :
Streptocoque	+++	+++++
Tétragène	+	++
Typhique	++	+
Coli	++	++
Diphtérique	+++	+++
Pseudo-tub.	+	+++
Charbon	+++	++
V. cholérique	+++	++
Morve	+++	++++

Les mêmes causes ont été invoquées pour expliquer l'état réfractaire des milieux : substance empêchante (Eijkman, Pierret), appauvrissement du milieu (Remlinger et Nouri), théorie mixte (Zoeller).

L'IMMUNITÉ LOCALE.

Il est évidemment très difficile de savoir si ces milieux solides réfractaires sont capables de conférer l'immunité. Jausion, avec Diot, a employé, comme pansement immunisant, des géloses cultivées pendant 48 heures, débarrassées de leurs germes, fondues et étendues de 2 parties d'eau physiologique ; il aurait obtenu, avec ces gélo-vaccins, de bons résultats thérapeutiques.

II. LES DIFFERENCES.

Malgré l'identité des phénomènes d'inhibition, antivirus et milieux vaccinés solides ne sont pas en tous points comparables. Il y a entre eux des différences d'ordre biologique et aussi d'ordre pratique.

I. DIFFERENCES BIOLOGIQUES.

a) **Le temps.** — Il faut beaucoup moins de temps pour qu'un milieu solide soit devenu réfractaire.

b) **Influence sur le développement de l'Achorion.** — La croissance du champignon de la teigne faveuse, Achorion Schönleini, peut servir de test pour apprécier l'identité de deux effets biologiques.

L'Achorion n'est pas à l'état pur dans les lésions qu'il provoque : il est associé à de nombreuses espèces microbiennes, le plus souvent au Staphylocoque. Les expériences de Catanei ont montré que le développement de bon nombre de colonies d'Achorion était favorisé par ces Bactéries, tout au moins pendant quelques semaines, et que l'addition aux milieux artificiels d'un filtrat de culture de Staphylocoques (culture en bouillon pendant 3 jours) favorisait la croissance du champignon.

Il nous a paru intéressant de voir si la croissance de l'Achorion était modifiée par la vaccination du milieu contre le Staphylocoque ou par l'addition d'antivirus staphylococcique.

Ces expériences ont été faites avec une souche de Staphylocoque blanc et une souche d'Achorion Schönleini isolées d'une même culture mixte provenant de l'ensemencement d'un cheveu favique.

1° 12 tubes de gélose de Sabouraud glycérinée à 5 p. 100 sont vaccinés contre le Staphylocoque. Le Staphylocoque est ensemencé largement ; quand le développement microbien est abondant, la surface de la gélose est raclée avec le fil de platine ; après 2 ou 3 raclages à 48 heures d'intervalle, le Staphylocoque ne pousse plus. L'Achorion est alors ensemencé. En surveillant les tubes pendant plusieurs mois, on constate qu'à aucun moment l'Achorion ne se développe tandis que sa croissance s'effectue normalement dans 12 tubes témoins.

2° Les tubes de gélose ayant dû rester pendant une semaine à la température de 37° lors de leur vaccination contre le Staphylocoque, on pourrait supposer que c'est la dessiccation du milieu produite par une température élevée qui intervient. Cela n'est pas, car les tubes témoins ont été portés à l'étuve à 37° pendant le même temps et dans les mêmes conditions que les tubes vaccinés.

3° Ce n'est pas non plus le raclage qui a pu contribuer à déshydrater le milieu ; car à 3 tubes vaccinés, il est ajouté et incorporé 0,5 cc. d'eau physiologique. Le développement de l'Achorion ne se produit pas davantage.

4° Un antivirus staphylococcique est préparé selon la méthode de Besredka (bouillon ensemencé, porté à l'étuve à 37° pendant 15 jours, filtré sur bougie Chamberland L3). 12 tubes de gélose de Sabouraud sont vaccinés. A 4 tubes il est incorporé 10 gouttes d'antivirus, à 4 autres 25 gouttes, aux 4 derniers 50 gouttes. L'antivirus est incorporé à la gélose préalablement fondue et laissée au bain-marie à 40°. Les tubes sont tous

ensemencés avec l'Achorion. Le développement se fait d'une manière sensiblement égale dans tous les tubes, mais plus rapidement et plus abondamment que dans 6 tubes témoins (non vaccinés).

Le milieu vacciné empêche donc nettement la croissance du champignon tandis que l'addition d'antivirus la favorise.

B) DIFFERENCES PRATIQUES.

Le milieu solide présente un certain nombre d'infériorités sur le milieu liquide quand on veut appliquer la technique des milieux vaccinés à la recherche bactériologique.

Un tube de gélose inclinée, que l'on vient de dépouiller des colonies qui étaient à sa surface, n'est pas stérile : il persiste sur la gélose des germes vivants ; et l'ensemencement de la seconde culture peut faire apparaître des microbes de la première culture (Remlinger, Zoeller).

On peut essayer de remédier à cet inconvénient par la stérilisation du milieu, une fois que l'on a enlevé la culture microbienne. On chauffe à l'autoclave, puis on solidifie de nouveau en position inclinée.

Zoeller prétend que l'on a ainsi mélangé une gélose de surface vaccinée, à la gélose du fond, qui l'est moins, ou pas du tout ; les résultats des recherches seraient donc altérés de ce fait. Cette cause d'erreur ne nous paraît pas à craindre si l'on emploie des tubes renfermant seulement 10 ou 15 cc. de gélose ; dans ces conditions, toutes les fois que nous avons fait fondre une gélose vaccinée, ce milieu, une fois incliné de nouveau, était encore réfractaire à la croissance microbienne.

Les milieux solides sont moins commodes à employer que les milieux liquides.

On ne peut les stériliser sûrement que par la chaleur, la filtration sur bougie étant impossible. Les cultures secondaires, quand elles sont grêles, ne se distinguent pas toujours facilement.

III. CONCLUSION

Pour les deux catégories de milieux vaccinés, il s'agit des mêmes phénomènes biologiques, mais qui ne se réalisent pas d'une manière identique.

En milieu solide, les conditions physico-chimiques surtout sont très différentes : des phénomènes d'adsorption doivent intervenir au sein du gel colloïdal qui constitue la gélose. Mais la diffusion des substances toxiques, et l'épuisement du milieu ne sont pas les seuls facteurs modifiés. La lyse des

microbes n'intervient pas non plus de la même façon : les microbes, en milieu solide, conservent leur vitalité beaucoup plus longtemps qu'en milieu liquide ; d'autre part, les corps microbiens ne sont pas dans l'intérieur du milieu mais simplement à sa surface.

L'état réfractaire des milieux de culture solides relève donc des mêmes causes que le pouvoir inhibiteur des milieux liquides, mais, étant donné la différence des conditions physico-chimiques, les phénomènes réalisés ne sont pas toujours identiques. On n'a pas démontré la présence générale d'un pouvoir immunisant dans un milieu solide vacciné : aussi ne peut-on affirmer qu'il renferme un antiviral.

TROISIEME PARTIE

Etude particulière
de quelques antivirus

Etude particulière de quelques antivirus

Tous les antivirus ont, par définition, les deux propriétés essentielles qui caractérisent un bouillon-vaccin. Cependant, l'étude détaillée et méthodique de l'un d'entre eux ne suffit pas, les conclusions particulières ne pouvant être généralisées et étendues à tous les autres.

En effet, le terme d'antivirus ne désigne pas une substance définie, mais la résultante de phénomènes complexes et intriqués. Aussi, ce qui vaut pour un antivirus n'est pas toujours vrai au même degré, ni dans les mêmes proportions, pour les autres. L'intérêt de l'étude d'un certain nombre d'antivirus vient donc de la possibilité d'apprécier les variations qualitatives et quantitatives des deux pouvoirs inhibiteur et immunisant, mais aussi, cet intérêt réside dans les propriétés particulières de chaque filtrat microbien.

Du microbe dont il dérive, l'antivirus possède quelques éléments ; on peut donc étudier les rapports des « effets antivirus » avec les caractéristiques de chaque espèce microbienne. Ainsi, le fait qu'un microbe est facilement lysé par un bactériophage, permet d'étudier, grâce à l'antivirus correspondant, les rapports entre l'autolyse spontanée et la lyse bactériophagique. Inversement, il ne faut pas s'étonner si l'antivirus colibacillaire se prête mal à l'étude de l'immunité locale, car le colibacille ne donne guère de lésions localisées.

On peut, à titre d'exemple, indiquer la propriété particulière que permettent d'étudier certains antivirus :

- Antivirus Shiga : phénomène de d'Hérelle.
- A. typhique : agglutination; phénomène de l'allergie hémorragique.
- A. cholérique : réactions humorales, phénomène de Pfeiffer, immunité générale.

- A. pyocyannique : bactériolyse par l'antivirus.
- A. staphylococcique : expériences classiques sur l'inhibition et sur l'immunité locale.
- A. pseudo-tuberculeux : méthode de diagnostic bactériologique (groupe des Pasteurellas), protection contre un microbe très virulent (pour le cobaye).

Il est évident que ce ne sont là que de simples indications ; beaucoup d'autres antivirus présentent un intérêt particulier et doivent être employés dans un but de systématique (groupe typhique-salmonellas-colibacille) ou thérapeutique (streptocoque).

Il faut poser en principe que l'on doit toujours étudier les rapports des caractéristiques essentielles d'une espèce microbienne avec les milieux vaccinés correspondants, et l'on doit se demander si ces propriétés se retrouvent dans le bouillon-filtrat ou si, au contraire, l'antivirus, qui est l'antagoniste fonctionnel du microbe, en empêche la réalisation.

De nombreux antivirus ayant été cités dans la deuxième partie de ce travail, nous n'examinerons maintenant que les propriétés de l'antivirus pyocyannique et celles de l'antivirus tuberculeux. Puis, nous exposerons, sous forme de tableaux, l'étude du pouvoir inhibiteur de plusieurs milieux vaccinés.

ANTIVIRUS PYOCYANNIQUE

L'antivirus pyocyannique a, comme le bacille, une action très marquée sur les autres espèces microbiennes : antibiose in vitro, antagonisme in vivo.

Le bacille de Gessard vaccine rapidement le milieu contre lui-même : en général, 8 à 15 jours suffisent. Aussi, la plupart des « toxines » ou des filtrats de vieilles cultures employés en bactériologie représentent-ils bien des antivirus. Palinacci décrit sous le nom de « pyocyanose » un lysat-filtrat de culture, âgée d'un mois, de *b. pyocyannique* en bouillon ordinaire ; cet auteur ne pense pas avoir préparé un antivirus car les microbes poussent dans ce filtrat. Il s'agit sûrement là de bouillons presque entièrement vaccinés, qu'un séjour un peu plus prolongé à l'étuve aurait complètement transformés en antivirus ; les résultats obtenus avec cette substance valent pour les antivirus qui ont une action inhibitrice encore plus marquée.

1. PROPRIETES DE L'ANTIVIRUS.

a) **Action directe sur les microbes.** — On sait depuis de Freudenreich que l'antivirus pyocyannique (1) empêche le développement de nombreuses espèces microbiennes : la croissance est nulle avec le v. cholérique, b. typhique, b. de la morve, b. du choléra des poules ; elle est très faible avec le staphylocoque, m. prodigiosus, pneumobacille. On a constaté aussi une action empêchante sur le développement du b. diphtérique et du b. du charbon.

L'effet de l'antivirus n'est pas simplement négatif ; il agit parfois plus directement sur le microbe dont il modifie la virulence, puis la vitalité (b. du charbon). La plupart des microbes mis en suspension dans l'antivirus pyocyannique meurent en quelques jours.

On peut donc, dans l'effet de ce bouillon vacciné, distinguer plusieurs étapes qui sont réalisées plus ou moins tôt selon les espèces : inhibition, perte de la virulence, perte de la mobilité, mort, lyse des corps microbiens.

Cette action stérilisante peut être très rapide.

Palinacci a étudié le temps nécessaire pour la destruction de certaines espèces :

- 2 heures : v. cholérique
- 3 heures : m. mélitensis.
- 4 heures : b. paratyphique A.
- 5 heures : b. de Shiga.
- 24 heures : streptocoque, pneumocoque, b. subtilis, b. du charbon.

b) **Action antagoniste sur les infections.** — Les filtrats de culture empêchent souvent le développement d'une infection microbienne, en particulier des infections par le b. diphtérique ou le b. du charbon. La médication pyocyannique du charbon bactérien est particulièrement efficace, surtout en employant la méthode de Fortineau avec la pyocyanéine (qui correspond à un antivirus en milieu minéral).

c) **Action toxique.** — L'antivirus est toxique pour le cobaye et pour le lapin. On se rappelle qu'Arnaud et Charrin ont distingué, dans les cultures filtrées, 3 groupes de produits toxiques : produits volatils, vaso-constricteurs ; produits insolubles dans l'alcool, provoquant la diarrhée et les hémorragies ; produits solubles dans l'alcool, convulsivants.

d) **Action hémolytique** (Pyocyanolysine).

(1) De Freudenreich employait des bouillons-filtrats âgés de 4 à 6 semaines et méritant donc bien le nom d'antivirus.

2. LE PRINCIPE ACTIF.

Emmerich et Loew ont isolé le principe actif des vieilles cultures, la pyocyanase. Ils préparent cette substance en précipitant par l'alcool le produit de dialyse d'un filtrat de cultures ; ce précipité est redissous dans l'eau.

La pyocyanase a une action bactériolytique très nette pour de nombreux microbes : b. diphtérique, charbon, dysentérique, typhique, v. cholérique, tous les cocci, les spirilles. Cette action est moins marquée pour le colibacille, le paratyphique B ; elle est faible pour le pyocyanique et le *Proteus*, et nulle pour le bacille de Koch.

ANTIVIRUS TUBERCULEUX

Il est possible d'obtenir un antivirus tuberculeux mais, malgré l'intérêt qui s'attache à l'immunologie de la tuberculose, l'étude de ce bouillon-filtrat est peu avancée. En effet, les vieilles cultures renferment de la tuberculine et sont souvent toxiques ; par ailleurs, l'infection tuberculeuse ne se prête guère à l'établissement d'une immunité réelle.

Kabetnikova a préparé un milieu de culture dans lequel le bacille de Koch ne donne pas de tuberculine (eau glycinée à 4 % et pommes de terre). Après six semaines, le microbe ne se développe plus. Cet antivirus ne donne pas les réactions chimiques des matières protéiques ; il n'a pas d'effet toxique chez le cobaye sain et ne donne pas de réaction allergique chez le cobaye malade. Malgré cela, ce filtrat, injecté à des tuberculeux, donne de la fièvre.

L'antivirus tuberculeux semble doué d'un certain pouvoir immunisant, constaté sous le mode de l'immunité générale ou sous celui de la protection locale.

1° Immunité générale (Silva).

Lapins inoculés dans les veines avec b. tuberculeux bovin.

Filtrat injecté 4 jours après : les lapins meurent, en 30 à 45 jours, de tuberculose miliaire.

Filtrat injecté avant l'inoculation : mort en 4-5 mois.

Filtrat injecté simultanément : mort en 2-3 mois.

2° Immunité locale (Marcovitch).

De l'antivirus tuberculeux est injecté dans le péritoine de cobayes 4 à 6 fois, soit à des doses faibles (0,2 à 0,8 c.c.) à des intervalles de 5 jours (série I), soit à des doses moyennes (0,5 à 1,5 c.c.) (série II), soit enfin à des doses fortes (1,5 à 2 c.c.) tous les deux jours (série III). Inoculation virulente d'épreuve intrapéritonéale. 4 témoins succombent rapidement à l'infection ; tandis que, sur 9 cobayes préparés avec l'antivirus, 3 seulement meurent de tuberculose ; un cobaye est mort d'une maladie intercurrente ; un autre a succombé à la « péritonite toxique » (sans bacilles) à la suite de l'injection d'une dose massive d'antivirus ; les 4 autres cobayes, inoculés de même, vivent encore après 6 mois.

Marcovitch conclut que l'antivirus tuberculeux produit un état d'immunité locale vis-à-vis de l'infection tuberculeuse ; mais les doses massives de cet antivirus peuvent être toxiques.

TABLEAUX

On étudiera le pouvoir inhibiteur de plusieurs antivirus correspondants aux microbes suivants : b. du charbon, v. cholérique, b. du choléra des poules, colibacille, b. diphtérique, pneumo-bacille, m. prodigiosus, *Proteus vulgaris*, b. pyocyanique, staphylocoque, b. typhique.

Abréviations :

LETTRES B : expériences de Berdnikov (dyalysats).
 C : — Chaillot (antivirus).
 F : — de Freudenreich (filtrats).
 L : — Laval (antivirus).
 N : — Ninni et Molinari (filtrats).
 PG : — Palinacci (gélose vaccinée).
 PP : — Palinacci (pyocyanose).
 R : — Remlinger et Nouri (gélose vaccinée).

SIGNES +++ indique croissance normale.
 ++ — — faible.
 + — — très faible.
 0 — — nulle.

BACILLE DU CHARBON

MICROBES	Milieux vaccinés		
	B	F	R
Pyocyanique	+++	+++	+++
Prodigiosus	+++	+++	+++
<i>Proteus</i>	+++		
Coli	+++		0
Parat. B	+++		
Friedlander	+++	+++	
Vib. cholérique	+++	+++	0
Staphylocoque		+++	+++
Diphtérique	++		0
Typhique	++	retard	0
Parat. A	+		
Charbon	0	+++	
Shiga	0		
Choléra des poules ..			+++
Morve		0	0

VIBRION CHOLÉRIQUE

MICROBES	MILIEUX VACCINÉS				
	B	F	R	L	C
Pyocyanique	+++	+++	+++	+++	
Prodigiosus	+++	++	++		
Proteus	+++				
Coli	+++		O		+++
Parat. B	+++				
Friedlander	++	++			
Vib. cholérique	++	+	O	O	+++
Staphylocoque		++	++	O	+++
Diphtérique	++		O		
Typhique	++	++	O	O	+++
Parat. A	O				
Charbon	O	Retard	O		
Shiga	O			O	
Choléra des poules			O		
Streptocoque					++
Morve		O	O		

BACILLE DU CHOLERA DES POULES

MICROBES	MILIEUX VACCINÉS	
	F	R
Pyocyanique	+++	++
Prodigiosus	+++	++
Coli		O
Friedlander	+++	
Vib. cholérique	+++	
Staphylocoque	+++	++
Diphtérique		O
Typhique	+	O
Charbon	+++	+++
Choléra des poules	++	O
Morve	retard	O

COLIBACILLE

MICROBES	MILIEUX VACCINÉS				
	B	R	N	L	C
Pyocyanique	+++	+++		+++	
Prodigiosus	+++	+++			
Proteus	+++				
Coli	+++	O	1/4...+++ 1/20. .+++	O	+
Parat. B	++				
Friedlander	++				
Vib. cholérique	++	+++			+++
Staphylocoque		++	1 20...1/4		+++
Diphthérique	++				
Typhique	O	O	1/20. .+++	O	+++
Parat. A					
Charbon	O	+++			
Shiga	O			O	
Choléra des poules		++			
Streptocoque			O		++
Morve		O			

BACILLE DIPHTERIQUE

MICROBES	MILIEUX VACCINÉS		
	B	R	L
Pyocyanique	+++	+++	+++
Prodigiosus	+++	+++	
Proteus	+++		
Coli	+++	+++	++
Parat. B	+++		
Friedlander	++		
Vib. cholérique	++	+++	++
Staphylocoque		+++	
Diphthérique	O	+++	O
Typhique	+	+++	+
Parat. A	O		
Charbon	+	+++	++
Shiga	+		+
Choléra des poules ..		+++	
Morve		O	

PNEUMO-BACILLE DE FRIEDLANDER

MICROBES	MILIEUX VACCINÉS	
	B	F
Pyocyanique	+++	+++
Prodigiosus	+++	+++
Proteus	+++	
Coli	+++	
Parat. B	++	
Friedlander	++	++
Vib. cholérique	++	+++
Staphylocoque		++
Diphthérique	+	
Typhique	O	—
Parat. A	O	
Charbon	O	+++
Shiga	O	
Morve		+

MICROCOCCUS PRODIGIOSUS

MICROBES	MILIEUX VACCINÉS	
	B	R
Pyocyanique	+++	++
Prodigiosus	++	++
Proteus	++	
Coli	++	O
Parat. B	++	
Friedlander	++	
Vib. cholérique	+	O
Staphylocoque		O
Diphthérique	+	O
Typhique	O	O
Parat. A	O	
Charbon	O	O
Shiga	O	
Choléra des poules		O
Morve		O

PROTEUS VULGARIS

MICROBES	MILIEUX VACCINÉS	
	B	N
Pyocyanique	+++	
Prodigiosus	+++	
Proteus	+++	1/10
Coli	+	1/30 ... 1/4
Parat. B	++	
Friedlander	++	
Vib. cholérique	++	
Staphylocoque		1/30 ... 1/4
Diphthérique	+	
Typhique	O	O ... +++
Parat. A	O	
Charbon	O	
Shiga	O	
Streptocoque		O

BACILLE PYOCYANIQUE

MICROBES	MILIEUX VACCINÉS				
	B	F	PP	PG	R
Pyocyanique	++	++	+++	O	O
Prodigiosus	+	++			O
Proteus	+		+++	++	
Coli	O		+++	O	O
Parat. B	+		+	++	
Friedlander	+	++		+	
Vib. cholérique	O	O	+		O
Staphylocoque		++	+++		O
Diphthérique	O		+	O	O
Typhique	O	O	++	O	O
Parat. A	O		+	O	
Charbon	O	+++	+	+	O
Subtilis			+	++	
Shiga	O		+	O	
Peste			++		
Streptocoque		+		O	
Pneumocoque			+		
Streptocoque			+		
Gonocoque			O		
Morve		O			O

STAPHYLOCOQUE

MICROBES	MILIEUX VACCINÉS			
	R	N	L	CH
Pyocyanique	+++		+++	
Prodigiosus	+++			
Proteus		1/10.+++		
Coli	O	O...+++	++	+++
Friedlander				
Vib. cholérique	+++		++	+++
Staphylocoque	O	1/30...1/5	O	O
Diphthérique	O			
Typhique	O	O...+++	++	+++
Charbon	++		+++	
Shiga		O...+++		
Choléra des poules	++			
Streptocoque		O...+++		++
Morve	+++			

BACILLE TYPHIQUE

MICROBES	MILIEUX VACCINÉS				
	B	R	F	N	Ch
Pyocyanique	+++	+++	+++		
Prodigiosus	+++	+++	+++		
Proteus	+++			+++	
Coli	+++	O		+	+++
Parat. B	+++				
Friedlander	+++		+++		
Vib. cholérique	+++	++	+++		+++
Staphylocoque		++	+++	+	+++
Diphthérique	+++	O			
Typhique	++	O	++	O	+
Parat. A	+				
Charbon	+	+++	+++		
Shiga	++				
Flexner	O				
Choléra des poules		++			
Streptocoque					
Morve		O	+++		+

QUATRIEME PARTIE

Applications

Applications à la recherche bactériologique

I. INTERET DES ANTIVIRUS.

L'emploi d'antivirus constitue souvent un procédé expérimental de technique commode, et qui permet des constatations intéressantes.

A) METHODE DE RECHERCHE BACTERIOLOGIQUE.

L'emploi des antivirus peut être utile dans l'étude des sécrétions microbiennes : le filtrat renfermant des exotoxines et des endotoxines venant du microbe, on peut analyser ainsi les produits du métabolisme bactérien.

Pour toutes les questions que pose le problème des associations microbiennes, il faut avoir recours aux antivirus et voir dans quelle mesure ils sont responsables de l'action du microbe sur les autres espèces microbiennes (antagonisme ou synergie). Ainsi Goldie a constaté que les produits streptococciques thermostables et spécifiques stimulent la croissance et exaltent le pouvoir pathogène du bacille diphtérique.

Dans le cas d'associations de plusieurs espèces microbiennes, l'antivirus est un moyen commode pour les séparer en supprimant électivement le microbe qui correspond au bouillon-filtrat employé.

B) METHODE DE RECHERCHE IMMUNOLOGIQUE.

Il est inutile d'insister sur ce point. Grâce aux antivirus on peut savoir quels sont les caractères et la valeur de l'immunité obtenue par les produits solubles dérivés des corps microbiens, indépendamment de toute action de ces corps microbiens eux-mêmes.

C) METHODE DE DIAGNOSTIC CLINIQUE.

Les antivirus constituent un antigène que l'on peut employer pour le diagnostic de maladies infectieuses, ayant déterminé soit l'immunité, soit la sensibilisation de l'organisme.

Reymond a appliqué, à l'étude biologique des affections streptococciques, l'antivirus spécifique en intradermo-réaction.

Weinberg, Prevot et Gay ont décrit un floculo-diagnostic des maladies infectieuses en utilisant la propriété qu'ont les filtrats de cultures microbiennes de flocculer spécifiquement avec le sérum des malades atteints d'affections causées par ces microbes (cf. p. 29).

D) METHODE DE DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE.

Les antivirus permettent quelquefois la détermination d'une espèce microbienne. Dans l'étude d'un groupe assez homogène, il est souvent utile d'avoir une méthode biologique qui, à côté des caractères biochimiques et pathogènes, aide à différencier le microbe des espèces voisines. Dans le cadre d'une même espèce, les antivirus peuvent aussi contribuer à distinguer des races.

On a employé cette propriété des milieux vaccinés pour la discrimination de 4 groupes microbiens :

— **Streptocoques.** Marmorek a proposé le trépied de l'unisme groupant tous les streptocoques pathogènes en une seule espèce qui se définissait par trois signes : pouvoir hémolytique, action spécifique des sérums, et inaptitude pour un streptocoque à se développer dans un milieu vacciné, contre un autre streptocoque humain ; seul le streptocoque de la scarlatine y pousse faiblement.

— **Groupe typhique - paratyphiques - colibacille.** On sait depuis Wurtz qu'un milieu vacciné contre le bacille d'Eberth permet la culture du colibacille ; parfois la différence ne réside qu'en un simple retard : Emery, en employant un bouillon de pulpe de rate dans lequel le bacille typhique s'est développé un mois, a constaté que le colibacille y pousse dès la 6^e heure, tandis que le bacille d'Eberth n'y pousse qu'après 48 heures. Mais des exceptions à cette règle ont été données par Remlinger, Dopter et Sacquépée, Besson.

Brucella. Plusieurs auteurs (Ubertini, Bonnano) ont essayé de séparer les Brucella par leur antivirus. Ces tentatives n'ont donné à Bonnano que des résultats négatifs.

Il a été impossible à Bonnano de distinguer une souche de Brucella abortus Bang d'une souche de B. melitensis en les

ensemencant dans leurs bouillons-filtrés, car les diverses souches se comportent d'une façon différente et irrégulière. Les filtrats de culture de *Br. melitensis* et *Br. abortus* se comportent différemment à l'égard de la souche dont ils proviennent : les uns arrêtent le développement du germe, ce que ne font pas les autres, même ensemencés depuis longtemps.

Pasteurella. Nous avons étudié la valeur des milieux vaccinés comme élément de différenciation entre le bacille de la peste et celui de la pseudo-tuberculose des Rongeurs.

Dans le groupe des *Pasteurella*, le diagnostic est souvent difficile entre le bacille de Yersin et le bacille de Malassez et Vignal, car ces deux microbes présentent entre eux une grande parenté que révèlent de nombreux caractères communs : caractères morphologiques, culturaux et immunologiques (vaccination croisée, réaction des précipitines). Le problème ne se pose pas évidemment quand on a affaire à une souche isolée au cours d'une épidémie de peste humaine, ou lors de l'apparition de pseudo-tuberculose chez les cobayes d'un laboratoire ; mais la constatation d'un cas isolé, et surtout de certaines épizooties chez les rongeurs sauvages, pose un problème pratique important. De même, à un point de vue purement bactériologique, il est intéressant de bien situer ces deux espèces microbiennes.

Ce n'est que par des critères bien relatifs, souvent difficiles à apprécier, et d'ailleurs discutés, qu'il est possible de les différencier. On peut se servir des réactions biochimiques par culture sur milieux sucrés, de la sensibilité plus ou moins grande aux modifications du pH, de la croissance sur milieux pauvres. Les réactions immunologiques d'agglutination sont utiles, mais donnent des résultats variables, étant donné l'existence de plusieurs races de pseudo-tuberculeux. L'inoculation aux animaux peut être employée, le pseudo-tuberculeux n'étant généralement pas pathogène pour le rat blanc, alors qu'il l'est pour la poule. Enfin, récemment, le bactériophage antipesteux a été préconisé en raison de la lyse strictement spécifique qu'il provoque.

Il nous a paru intéressant de chercher s'il existait une différence entre ces bactéries en cultivant l'une d'elles dans un milieu où l'autre s'était préalablement développée. On sait en effet que la croissance d'une bactérie ne peut plus se faire dans un milieu où elle a cultivé pendant quelque temps ; cette propriété est élective et présente une spécificité assez grande pour être un élément utile de différenciation entre des microbes par ailleurs très proches. Nous avons étudié ce phénomène dans ses deux modalités habituelles : en milieu solide (milieux vaccinés) et en milieu liquide (antivirus).

1° Milieu vacciné. — Pour vacciner des tubes de gélose, la technique à employer est très simple : on sème largement les tubes et on les place à l'étuve à 37° ; le lendemain on enlève les colonies microbiennes en projetant un jet d'eau physiologique sur la surface de la gélose ; puis on sème à nouveau ; et on pratique ainsi un deuxième et un troisième lavage, ce qui suffit généralement à rendre la surface de la gélose impropre à la croissance du microbe. Six tubes sont vaccinés contre le pseudo-tuberculeux qui ne se développe pas. Les quatre autres tubes sont ensemencés avec du bacille de Yersin qui donne des colonies. L'expérience inverse est faite avec les six tubes vaccinés contre le bacille pesteux : quatre permettent la croissance du bacille pseudo-tuberculeux, tandis que le bacille de la peste ne pousse pas dans les deux tubes vaccinés contre lui-même.

2° Antivirus. — Pour le préparer, il suffit d'ensemencer du bouillon ordinaire alcalin ($pH = 8,0$), qu'on laisse à l'étuve pendant trois semaines ;

puis on filtre sur bougie Chamberland L3. Avec le bacille Yersin, le bouillon filtré a acquis après trois semaines les propriétés qui caractérisent l'antivirus : ce microbe ne s'y développe plus. Le pH n'a guère varié : il est de 8,2. Dans cet antivirus, le bacille de Malassez et Vignal cultive facilement. Pour le bacille pseudo-tuberculeux, les faits sont moins schématiques que dans l'expérience précédente. Le bouillon, filtré après quinze jours, permet la croissance facile du bacille pesteux ; la culture du pseudo-tuberculeux y est encore possible, mais elle est très grêle. Après 20 jours, le bacille pesteux se développe ; le bacille pseudo-tuberculeux n'y pousse plus. Enfin, après trente jours, aucun des deux microbes ne s'y développe. Le pH du bouillon, de 8,0, est passé à 8,2.

Conclusion. — Le milieu vacciné contre le bacille de Yersin ne l'est pas contre le bacille de Malassez et Vignal, et inversement. Un antivirus permet la croissance du pseudo-tuberculeux et non celle du microbe qui a servi à le préparer. L'antivirus pseudo-tuberculeux a une action dissociée pendant un temps assez court, durant lequel le bacille de la peste peut seul s'y développer ; puis, très vite, ce milieu devient impropre à la croissance des deux microbes.

Ces expériences révèlent donc des différences biologiques entre ces bactéries, différences qui n'ont certes rien d'absolu, puisque, dans le cas de l'antivirus pseudo-tuberculeux, on peut aussi apprécier la parenté de ces deux espèces microbiennes. Ces faits sont également susceptibles d'une application pratique pour le diagnostic différentiel de ces Pasteurellas, un antivirus étant facile à préparer et à conserver.

II. LIMITES DE L'EMPLOI DES ANTIVIRUS.

a) Les antivirus ne représentent pas complètement le mode d'action des microbes : ils n'en sont qu'un des éléments. D'abord parce que les microbes peuvent agir autrement que par leurs produits de sécrétion diffusibles. Ensuite, parce qu'il faut un temps prolongé pour obtenir un antivirus, ce qui a pour conséquence la disparition de certaines exotoxines labiles, n'existant plus dans un bouillon qui a séjourné plusieurs semaines à l'étuve.

b) In vivo, très peu de choses suffisent pour supprimer l'effet inhibiteur de l'antivirus.

c) La détermination d'un microbe n'est possible que dans certains cas particuliers. La spécificité du diagnostic a pour limite la spécificité même de l'effet inhibiteur, et l'on sait qu'il n'y a pas là de règles absolues. Ce procédé ne peut donc servir qu'à titre accessoire, surtout pour différencier des races dans une même espèce.

CHAPITRE II

Applications thérapeutiques

A côté de leurs propriétés préventives, les antivirus ont des propriétés thérapeutiques : ils agissent dans les infection localisées, à l'endroit où ils sont appliqués. Besredka a consacré un livre à « l'Antivirusthérapie », dans lequel il a rassemblé les nombreux travaux qui ont été publiés sur les propriétés curatrices des antivirus. Il nous paraît donc inutile de reproduire toutes ses observations. Il nous semble préférable de résumer simplement les principes directeurs de la thérapeutique par les bouillons-filtrats.

On étudiera successivement :

- Les conditions générales de l'action des antivirus,
- Les résultats,
- Le mécanisme de cette action,
- Les indications,
- La valeur de l'antivirusthérapie.

I. CONDITIONS GENERALES.

Besredka admet que les antivirus n'agissent d'une manière véritablement efficace que si leur emploi satisfait à deux conditions : application loco dolenti, spécificité.

A) APPLICATION LOCALE.

Les antivirus ont surtout une action localisée ; ils doivent être apportés directement au contact des lésions à guérir ou des tissus à préserver.

Il en résulte que les modes d'emploi sont extrêmement dif-

férents : pansements après imbibition d'une mèche ou d'une compresse, lavages, instillations intra-nasales, intra-auriculaires, injections sous-conjonctivales, vaporisations, pulvérisations, tampons, ovules, injections intra-urétrales, intra-urétérales, injections intra-dermiques autour d'un furoncle, intramuqueuses dans le muscle utérin.

B) SPECIFICITE.

Besredka, et de nombreux auteurs avec lui, affirment que cette spécificité est stricte. Ils insistent beaucoup sur la nécessité de l'adaptation de l'antivirus au microbe pathogène en cause. Aussi recommandent-ils l'emploi de l'auto-antivirus plutôt que d'un stock-antivirus ; on peut parfois se contenter d'un « antivirus régional », c'est-à-dire issu d'un germe provenant d'un foyer similaire. Nous avons vu que cette opinion était trop absolue. Il est parfois utile de préparer un antivirus polymicrobien quand plusieurs microbes sont associés dans un foyer infectieux. Il faut aussi prévenir les complications d'une maladie infectieuse en ajoutant à l'antivirus spécifique, les antivirus correspondant aux germes d'infection secondaire le plus souvent rencontrés (par exemple dans la coqueluche).

Au sujet de cette spécificité, la discussion est vive. Il est difficile de tirer une conclusion, car la grande majorité des très nombreuses observations cliniques publiées manque complètement de rigueur scientifique. Il y a pourtant des observations qui montrent, évidemment, l'intervention nette de la spécificité : elles sont partout citées. Mais, à côté de celles-là, d'autres constatations, tout aussi bien faites, indiquent une absence complète de spécificité dans l'action des bouillons-vaccins. L'exemple du Pyocyanique en est une preuve : on sait depuis longtemps que des affections très diverses, sont guéries par l'emploi de vieilles cultures de *b. pyocyaniques* : c'était là de l'antivirusthérapie avant la lettre.

D'autres faits précis peuvent être opposés au dogme de la spécificité de l'antivirusthérapie.

Une expérience particulièrement significative est celle de Condini. Un filtrat staphylococcique appliqué en pansement, a une action nette sur le développement d'une infection staphylococcique localisée. Mais, un antivirus coli et un antivirus obtenu par fermentation putride ont un effet semblable ; le bouillon a aussi une action, mais un peu moins efficace. Condini en est conduit à penser qu'il ne s'agit pas d'une substance particulière, spécifique, dérivée des corps microbiens, mais, plutôt, de produits de dégradation protéique qui seraient abondants dans le filtrat, en quantité moindre dans le bouillon, dont l'action est, par conséquent, moins nette.

Expériences de Condini. — Staphylocoque virulent pour le lapin : 1,5 c.c. en injection intra-dermique détermine un gros abcès qui s'ouvre vers le treizième jour et se ferme vers le trentième jour ; cinq animaux sur quinze meurent de septicémie. Condini a étudié l'action thérapeutique de divers filtrats microbiens, du bouillon et d'un certain nombre de médicaments antiseptiques d'usage courant.

SUBSTANCE EMPLOYEE	TEMPS MOYEN (en jours)		Temps inter- médiaire	Superficie moyenne de l'escarre en mm ²
	d'ouverture	de guérison		
Filtrat staphylococcique ..	4	14	10	100
Filtrat colibacillaire	4	15	11	100
Filtrat de culture putride.	4	15	11	100
Bouillon simple	6	17	11	120
Pommade au dermatol ..	7	23	16	100
Ac. phénique 5 %	8	23	15	180
Ac. borique 3 %	9	24	15	160
Teinture d'iode	9	28	19	160
Sublimé à 1 %	14	29	15	180
Témoins	13	32	19	200

L'application locale d'antivirus procure un bénéfice réel : accélère l'évolution de l'infection localisée en déterminant une ouverture plus rapide de l'abcès qui a des dimensions moindres, puis, quand l'abcès est ouvert, entraîne une rapide détersion, un bourgeonnement vigoureux et une cicatrisation précoce. Les filtrats de colibacilles et de cultures de viande putréfiée exercent une action semblable. Les résultats obtenus par les antivirus sont bien supérieurs à ceux des médicaments, qu'ils soient en solution aqueuse (acides borique, phénique, sublimé), alcoolique (iode), ou en excipient gras (dermatol).

Condini conclut que l'action des filtrats est réelle, mais qu'il s'agit d'une protéinothérapie aspécifique.

C'est l'opinion déjà émise au sujet de l'action immunisante des filtrats. En partant d'expériences différentes, Képinow aboutissait à une même conclusion : « les substances vaccinnantes peuvent être des produits de la décomposition protéolytique des corps microbiens eux-mêmes, ou des albuminoïdes du milieu nutritif ».

Sézary et Duruy ont insisté récemment sur le mécanisme des vaccinothérapies locales, et ils pensent que beaucoup de succès doivent « être attribués aux bouillons mêmes et non aux principes biologiques qu'ils contiennent ».

Ils ont traité, avec de l'eau peptonée à 10 % ou avec une crème peptonée, des suppurations particulièrement résistantes aux traitements, même

chirurgicaux : hydrosadénites, bartholinites, bubons chancrelleux. Ils concluent que des solutions de peptone pure, injectées dans des collections suppurées peuvent guérir ces dernières très rapidement, sans l'aide d'aucune médication spécifique.

Sézary se demande si, dans l'application à la thérapeutique des produits biologiques (antivirus bactériophage), on ne fait pas agir deux principes, la peptone d'une part, les antivirus ou le bactériophage d'autre part.

Cette question, suggérée par des constatations cliniques, est exactement celle que nous posons en partant de données expérimentales très différentes. Il est certain, qu'au point de vue de l'immunité préventive, les antivirus interviennent souvent par un double mécanisme, dont la résultante est la protection locale : le facteur local, qui consiste en une irritation des tissus, augmentant la résistance naturelle à toutes les infections, et un facteur général spécifique, à base humorale.

Les antivirus, quand ils sont spécifiques, satisfont à ces deux conditions ; quand ils ne le sont pas, ce qui en thérapeutique clinique est le cas le plus fréquent, ils agissent par simple protéinothérapie et cette action est parfois très suffisante.

L'élément spécifique n'a pas toujours besoin d'être mis en jeu par l'antivirus, car, souvent, lorsque l'infection a duré quelque temps, l'organisme possède cet élément en raison de l'action antigénique des microbes eux-mêmes. Des infections localisées peuvent modifier l'organisme tout entier, soit en lui conférant une certaine immunité, soit en le sensibilisant (allergie streptococcique, chancrelleuse, staphylococcique, etc.). On voit mal l'utilité de créer une stimulation spécifique, puisque c'est déjà, chose faite.

La raison des discordances des auteurs est toujours la même : les antivirus ont été employés dans des conditions très dissemblables. Teissier, Gastinel et Reilly ont écrit : « les jugements sur la valeur de la vaccinothérapie n'ont tenu compte que des résultats obtenus sans s'être préoccupés de savoir dans quelles conditions la méthode avait été appliquée. » Cette critique s'adressait à la vaccinothérapie générale, elle vaut aussi pour l'antivirusthérapie.

On est donc conduit à se demander si, au lieu de préparer un auto-antivirus, il ne vaudrait pas mieux employer un antivirus banal, convenant à toutes les infections, quel qu'en soit le microbe, de préférence un antivirus pyocyannique ou proteus, à défaut, de l'antivirus pneumobacillaire, colibacillaire ou staphylococcique. En même temps, on pourrait faire intervenir la spécificité pour mordancer et stimuler les réactions locales, ce facteur général spécifique pouvant très bien être obtenu par l'auto-vaccination ; on réaliserait ainsi une économie de temps très importante, car la préparation d'un auto-antivirus

est longue, demandant au moins deux ou trois semaines, tandis qu'il est possible de préparer un auto-vaccin en deux ou trois jours au plus.

Il est impossible de dire si la spécificité est inutile, ou si elle est utile : en augmentant la stimulation générale ou en désensibilisant l'organisme. Il est certain que bien souvent elle n'est pas indispensable.

On voit quelle est la complexité de la question et combien on est loin d'un jugement simpliste sur la spécificité de l'antivirusthérapie.

II. RESULTATS.

A) RESULTATS FAVORABLES.

Au niveau d'une plaie, l'action des antivirus est très nette : la douleur est rapidement calmée, les phénomènes inflammatoires s'atténuent. Cette action sédative et antiphlegmasique n'est pas la seule, elle s'accompagne d'une stimulation des tissus dont la vitalité augmente ; la plaie se nettoie, la suppuration, après avoir parfois subi une augmentation passagère, se tarit très vite ; la cicatrisation est accélérée. Les antivirus préservent donc contre l'extension des lésions, empêchent les récidives et les métastases, et hâtent la guérison.

L'efficacité des antivirus est particulièrement nette au niveau des foyers inflammatoires chroniques (fistules pleurales, plaies atones) sur lesquels toute la gamme thérapeutique habituelle a échoué.

Si l'on suit l'évolution bactériologique de la plaie, on constate un appauvrissement rapide de la flore microbienne, qui se simplifie et disparaît presque complètement. Les antivirus permettent ainsi la curiethérapie des cancers utérins sphacelés en prévenant les complications infectieuses (Aïtoff).

B) LES ECHECS.

Leur fréquence et leur importance sont difficiles à apprécier car on se trouve rarement dans des conditions semblables.

Ces échecs relèvent généralement de trois causes :

— Manque de contact entre l'antivirus et le tissu à protéger. Il y a certaines conditions locales qui rendent difficile l'emploi des bouillons-filtrats : ainsi, dans la bouche, ou dans l'urètre, il est impossible de laisser séjourner longtemps l'antivirus.

— Existence d'une lésion organique qui entretient la suppuration, par exemple, un séquestre osseux ou un corps étranger.

— Manque de spécificité, parfois. L'antivirus est un produit mort qui ne peut s'adapter.

C) ACTION GENERALE.

Elle peut être envisagée à un triple point de vue :

Immunisation générale. — Elle n'a guère été étudiée ; les antivirus agissent localement, mais on ne sait pas si leurs applications locales influent heureusement sur d'autres foyers infectieux éloignés, ou s'ils empêchent le développement de récurrences en une autre région de l'organisme. Les expériences de Biermeyer, confirmées par nos constatations personnelles, semblent pourtant montrer que la guérison d'une infection cutanée staphylococcique par l'antivirusthérapie n'empêche pas le développement consécutif d'une immunité cutanée envers le staphylocoque.

La leucocytose. — La leucocytose sanguine n'a pas été étudiée méthodiquement lors de l'antivirusthérapie. On a parfois noté une augmentation des globules blancs. Cette réaction n'est pas toujours très appréciable car il y a déjà, en raison de l'infection, une hyperleucocytose préexistante.

Arkwright note que l'injection d'antivirus chez un sujet sain produit une hyperpolynucléose et une hyperthermie très nettes, tandis que, chez un sujet malade, ces modifications leucocytaires et thermiques ont une amplitude moins grande. Quand les antivirus amènent la guérison, ils entraînent en même temps des modifications sanguines : le nombre des globules blancs et la formule leucocytaire deviennent normaux (Godkewitch).

L'action de choc. — Elle est exceptionnelle dans l'emploi local des antivirus. Grain a signalé quelques accidents analogues aux manifestations cliniques du choc anaphylactique ; ils sont probablement dus à la peptone du milieu de culture.

Parfois, cet effet de choc est volontairement recherché ; on emploie alors la voie intra-veineuse. C'est ce qu'ont fait Liviétaro et Vaglianos, Haslé pour le traitement de la fièvre typhoïde ; ces auteurs prétendent avoir obtenu ainsi des guérisons.

D) ACCIDENTS.

En plus des accidents de choc, on a signalé parfois des réactions inflammatoires plus ou moins vives ; ces phénomènes sont exceptionnels ; il ne faut pas les confondre avec l'augmentation immédiate et éphémère de la suppuration qui représente, au contraire, une action salutaire.

Enfin, récemment une discussion, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, a attiré l'attention sur le danger d'accidents rénaux apparaissant au cours de ces chocs protéiniques. Paraf, Chatron et Abaya ont publié une observation de néphrite aiguë consécutive à l'injection d'un vaccin polymicrobien, le propidon de Delbet. A l'occasion de ce cas, M. Coste rappelle que certaines endotoxines ont une aggrégativité redoutable, telles celles du colibacille, celles du groupe typho-paratyphique. Coste recommande donc la prudence dans l'emploi des filtrats chez les sujets ayant le rein ou le foie lésés.

III. MECANISME.

Le mécanisme de l'antivirusthérapie est encore bien moins élucidé que celui de l'action préventive des antivirus. Comme pour la vaccinothérapie, on est surtout réduit à émettre des hypothèses.

a) **Mécanisme local.** — Les antivirus provoquent une hyperleucocytose locale, ils stimulent les globules blancs et ils gênent la croissance microbienne. Besredka y ajoute une action sur les cellules réceptives qu'ils désensibilisent en les vaccinant.

b) **Mécanisme général.** — Les antivirus agissent sur les globules blancs et provoquent une hyperleucocytose générale. Il est possible qu'ils augmentent les opsonines et même qu'ils fassent apparaître d'autres anticorps. Mais, jusqu'ici, rien ne le prouve. Le pouvoir bactéricide du sang n'augmente pas lors de l'antivirusthérapie (Bonanno, Biermeyer). Parfois, les antivirus agissent par un mécanisme de désensibilisation (phénomène de choc par injection intra-veineuse). Duruy explique l'action de la peptone par la production d'un choc atténué se traduisant par de la leucopénie générale et un afflux leucocytaire local.

IV. INDICATIONS.

A) CURATIVES.

Les antivirus peuvent être employés dans tous les foyers inflammatoires localisés, aigus ou chroniques. Ils sont spécialement indiqués dans tous les cas où l'injection sous-cutanée de vaccin n'apporte pas d'amélioration. On doit aussi avoir recours à eux pour refroidir un foyer suppuré que l'on ne veut

pas encore ouvrir : dans les pleurésies purulentes, les antivirus permettent une préparation médicale grâce à laquelle la pleurotomie est faite dans de bien meilleures conditions ; les suites opératoires sont meilleures, les fistules pleurales sont évitées.

On comprend que le domaine des indications soit très vaste puisqu'il s'étend depuis le simple impétigo jusqu'à l'asthme bronchique (quand il s'agit de supprimer une épine irritative d'origine microbienne). Il est inutile de passer en revue toutes les affections dans lesquelles les antivirus peuvent être utiles. Relèvent de l'antivirusthérapie, les affections les plus diverses, de domaines très différents (chirurgie, dermatologie, otorhino-laryngologie, ophtalmologie, gastro-entérologie, gynécologie, urologie).

B) PREVENTIVES.

Individuelles. — On a pu employer les antivirus per os dans la vaccination préopératoire des ulcères digestifs. Et, surtout, les bouillons-vaccins servent à prévenir les complications infectieuses dans la chirurgie abdominale. On ne peut guère, dans une séreuse, avoir recours aux antiseptiques : les antivirus peuvent en tenir lieu. Lamarre, Pauchet ont mis au point une technique opératoire : les champs, les compresses sont imbibés d'antivirus ; toutes les surfaces cruentées, les tranches de section sont badigeonnées avec des antivirus, qui exercent aussi une action hémostatique.

Collectives. — Les antivirus peuvent être employés dans la lutte épidémiologique, pour préserver une collectivité contre l'extension d'une maladie infectieuse. Les indications relèvent surtout, jusqu'à présent, du domaine de la médecine vétérinaire. Huri a préconisé l'emploi de l'antivirus mélitococcique dans la prophylaxie de la brucellose humaine et caprine. De Zeeuw a obtenu des résultats très nets pour arrêter chez les Poules le développement d'une épidémie due au *b. gallinarum* (*b. typhogallinarum alcalifaciens*).

C) CONTRE-INDICATIONS.

Il n'en existe pas pour l'antivirusthérapie locale, les antivirus étant pratiquement inoffensifs. Il faut être prudent pour les injections intra-veineuses d'antivirus et ne les pratiquer que chez des sujets robustes, dont le foie et le rein sont intacts ; on a aussi intérêt à employer des filtrats chauffés, la chaleur ayant détruit la toxine.

D) REGLES PRATIQUES.

Pour obtenir des résultats, il faut prendre un certain nombre de précautions :

— La spécificité de l'antivirus. Nous avons vu que la spécificité, quoique parfois utile, n'est pas une condition nécessaire.

— Un contact direct et prolongé de l'antivirus avec les tissus. C'est là une condition indispensable.

— Inutilité des antiseptiques. L'antivirus réalise un véritable antiseptique biologique ; les désinfectants chimiques ne peuvent que nuire à son action en altérant la vitalité des tissus.

— Inutilité du bactériophage. L'association antivirus bactériophage, souvent recommandée, paraît inutile. Les constatations expérimentales, non seulement ne justifient pas cette association, mais semblent la déconseiller. En effet, ces deux produits ne s'aident pas, mais plutôt se contrarient : les antivirus, comme d'autres antigènes microbiens, peuvent entraîner la production d'antiphages ; la lyse microbienne s'effectue moins rapidement et moins complètement dans un antivirus que dans du bouillon.

V. PLACE DE L'ANTIVIRUSTHERAPIE DANS LA THERAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE.

L'antivirusthérapie tient une place honorable parmi les traitements locaux, non chirurgicaux, opposés aux suppurations circonscrites.

Les antivirus sont souvent préférables aux médications chimiques (1). A dose faible, les antiseptiques n'agissent pas ; employés à concentration utile, ils sont nuisibles pour les tissus.

L'emploi thérapeutique des antivirus semble avoir la même efficacité que celle des autres médications biologiques : sérothérapie locale, vaccinothérapie, bactériophage, peptones.

(1) Cf. Les expériences de Condini, page 135.

Conclusions

Le terme d'antivirus désigne l'ensemble des deux propriétés nouvelles apparues dans une vieille culture microbienne. L'une de ces propriétés consiste dans la faculté d'empêcher la croissance du microbe qui s'est déjà développé. L'autre réside dans le pouvoir de conférer localement une immunité contre l'inoculation virulente de ce microbe.

Ces deux modifications, inhibition *in vitro*, et immunisation *in vivo*, ont pour substratum des changements dans la composition du milieu de culture.

Ce milieu s'est appauvri en substances nutritives. Il s'est, au contraire, enrichi en produits de désintégration protéique venant des corps microbiens ou des protides du milieu. Ces modifications réalisent un ensemble de conditions défavorables à la croissance microbienne.

Mais, ces mêmes substances, produits du métabolisme, de la lyse des corps microbiens, exotoxines, en même temps qu'elles enrichissent le bouillon de culture en substances protéiques, lui confèrent une certaine spécificité.

Aussi ces produits réalisent-ils un antigène microbien susceptible d'engendrer des anticorps, et de faire apparaître une immunité générale. Comme ce filtrat ne renferme que des protéines très dégradées, il ne constitue, à ce point de vue, qu'un antigène de valeur médiocre.

Par contre, en application locale, l'action des protéines constituant du bouillon, renforcée par celle des produits microbiens, augmente la résistance des tissus envers une inoculation microbienne ultérieure. Cette augmentation de la résistance est en rapport avec des modifications histologiques de la région préparée : afflux leucocytaire, prolifération des clasmatoctes. Enfin, les éléments spécifiques du bouillon-vaccin

contribuent, par un facteur humoral, à l'établissement de cette immunité.

On comprend alors que l'immunité locale soit spécifique pour les uns, non spécifique pour les autres. Il y a toujours, par l'emploi local des antivirus, une augmentation de la résistance naturelle contre toutes les infections. Parfois même, il se surajoute une augmentation élective de la résistance de l'organisme entier ; on a alors vraiment une immunité spécifique.

S'il y a eu confusion dans cette question des antivirus, c'est que de très nombreux facteurs interviennent et qu'il est difficile de tenir compte de tous à la fois.

Ainsi définis comme une résultante de deux propriétés, les antivirus peuvent être employés soit dans la technique bactériologique, où l'on utilise l'une ou l'autre de ces propriétés, soit en thérapeutique, si l'on veut faire intervenir une augmentation locale de la résistance de l'organisme. Les antivirus réalisent une vaccinothérapie locale, souvent efficace, mais dont le mécanisme est encore inconnu.

Bibliographie

N. B. — L'abréviation an. B. I. P. signifie : analyse dans le **Bulletin de l'Institut Pasteur**.

- ACOSTA (J.-C.) et ACOSTA (F.-L.). — Traitement de l'infection puerpérale généralisée par les Antivirus en injection intraveineuse. **Revue fac. de méd. de Bogota**, t. I, nov. 1932, p. 357 (an. B. I. P. 1934, p. 462).
- AITOFF. — Mécanisme de la vaccin. locale dans les cancers sphacelés. **C. R. Soc. Biologie**, 1929, t. 101, p. 341.
- ALDERSHOFF. — Recherches in vitro concernant la nature de l'antivirus de Besredka. **Nederl. Tijdschr. V. Gen.**, 1929, t. 73.
- ALDERSHOFF. — Recherches in vitro sur le mode d'action des antivirus. **Centralb. f. Bakt**, t. 112, 1929, p. 273.
- ALEXEEFF. — Etude comparative du pouvoir immunisant de l'antivirus staphylococcique et des lysats staphylococciques des bactériophages ou d'autres origines. **Westnik** scientif. et médic. de Kouban, 1929, t. 21, p. 58 (an. B. I. P., 1930, p. 376).
- ARKWRIGHT. — Antivirusthérapie et applications en médecine vétérinaire. **Thèse vét., Paris**, 1933 (an. B. I. P., 1933, p. 1151).
- ARLOING et LANGERON. — Essai sur la vaccination protéinique polyvalente. **Bull. Ac. Méd.**, 1923, 24 avril, 29 juin.
- ASHESHOV. — Immunisation des Bactéries contre le Bactériophage. **C. R. Soc. Biol.**, 1925, t. 93, p. 643.
- ÄVERILL et MEYER. — Cutaneous immunization against b. Aertrycke in the Guinée-pig. **Journal of. Infectious diseases**, 1929, 44, p. 495.
- BALTEANU et TUDORANU. — A propos de la note de Képinov sur l'imm. non spécifique. **C. R. Soc. Biol.**, 1925, t. 92, p. 119.
- BARG. — Action empêchante et immunisante des filtrats bactériens. **Centralb. f. Bakt**, t. 101, 1927, p. 328.
- BERCZELLER. — Immunisation locale du lapin contre la méningite céréb.-spin. à staphyloc., au moyen de l'antivirus spécifique. **C. R. Soc. Biologie**, t. 98, 1928, p. 1401.
- BERDNIKOV. — Les milieux de culture dits « vaccinés » et l'antagonisme des microbes « in vitro ». **C. R. S. Biol.**, t. 92, 1924, p. 589.

- BERDNIKOV. — Limites du développ. des microbes dans les milieux artificiels. **C. R. Soc. Biol.**, 1924, t. 91, p. 1305.
- BERDNIKOV. — Métabolisme azoté des quelques bactéries et degré de vaccination des milieux. **C. R. Soc. Biol.**, t. 95, 1926, p. 278.
- BERDNIKOV. — Marche de la protéolyse dans les cultures des bacilles dysentériques. **C. R. Soc. Biol.**, 1928, t. 98, p. 210.
- BERTARELLI. — Sur les Antivirus. **Annales Tomarkin Foundation**, t. I, avril 1931, p. 13 (an. B. I. P., 1931, p. 1105).
- BERTINI. — Recherches expérimentales sur l'action des filtrats de staphylo. sur l'immunisation intrapéritonéale. **Giorn. di Bactériologia**, déc. 1930, n° 12, p. 1784.
- BESREDKA. — Etude sur l'immunité locale, le pansement antistaphylo. **C. R. Soc. Biol.**, t. 89, 1923, p. 7.
- BESREDKA et GOLOVANOFF. — De la vaccination anticholérique, étude sur l'imm. locale. **C. R. Soc. Biol.**, t. 89, 1923, p. 933.
- BESREDKA. — **Immunisation locale**. Masson, Paris, 1925.
- BESREDKA. — **Antivirusthérapie**. Masson, Paris, 1930.
- BESREDKA. — Are antiviruses specific? **Journal of Immunol.**, t. 23, nov. 1932, n° 5, p. 349.
- BESSION. — **Technique microbiologique et sérathérapique**. Baillière, Paris, 1924.
- BIELECKI. — Développ. de la bactériémie charbonneuse dans les solutions d'acides aminés. **C. R. Soc. Biol.**, t. 70, 1911, p. 100.
- BIERMAYER. — Antivirusthérapie des infections staphyloc. de la peau. **Zeitschr. f. Immunitätsf.**, t. 81, déc. 1933, p. 65.
- BIOLATO. — **Minerva Médica**, 1930, n° 22.
- BLITSTEIN. — Recherches sur les facteurs qui inhibent la prolifération microbienne in vitro. **Annales de Médecine**, oct. 1931, n° 3, p. 262.
- BONNANO. — Différenciation de Br. mélitensis et de Br. abortus au moyen des bouillons-filtrats. **Giorn. di Batt.**, fév. 1933, n° 2, p. 296.
- BONNANO. — L'Antivirusthérapie et l'épreuve de Ruge-Philipp. **Monit. obstetric. ginec.**, 1933, t. 5, p. 85 (an. B. I. P., 1934, p. 463).
- BOQUET. — Caractères généraux des Bactéries. **Traité de microbiologie**. Doin, Paris, 1931.
- BRUMLIK. — Du mode d'action de l'Antivirus dans l'organisme. **Wiener klin. Woch.**, 1927, p. 1353 (an. B. I. P., 1928, p. 182).
- BURKY (Earl-L.). — Studies on cultures and broth filtrates of staphyloc. **Journal of Immunol.**, vol. 35, nov. 1933, n° 5, p. 419.
- BRUYNOGHE et DUBOIS. — Substance inhibitrice produite par une souche de b. typhique. **C. R. Soc. Biol.**, 1927, t. 96, p. 429.
- CANTANI. — Contribution à l'étude de l'imm. locale d'après les princip. résultats de six ans de recherches expérimentales. **Boll. Sez. ital. Soc. intern. Microb.**, 1932, vol. 4, fasc. 12, p. 613.
- CARPANO. — Culture de staphylo. en milieu vacciné. **Ann. d'Igiène**, t. 28, f. 10, 1918, p. 11.
- CARRERE. — Etude expérimentale de l'immunité locale oculaire. **Ann. Inst. Pasteur**, t. 39, 1925, p. 67.
- CHAILLLOT. — Etude in vitro des Antivirus. **Thèse, Doc. vét.**, Paris, 1930.

- CHAILLOT. — Le traitement par les antivirus des affections à streptoc. et à staphyloc. des animaux. **Revue Path. comp.**, 5-20 mai 1929, p. 391.
- CHANTEMESSE et WIDAL. — **Archives de Physiologie**, 1887, p. 230.
- CHIKHANOFF. — Contribution à l'étude de la Spécificité des antivirus. **C. R. Soc. Biol.**, t. 98, 1928, p. 281.
- CIANCI. — **Boll. Sez. Ital. Biol. Sp.**, 1928, vol. 3, fasc. 5 et 6.
- CIUCA et BALTEANU. — Vaccination anticholérique par voie cutanée chez le cobaye. **C. R. Soc. Biol.**, 1924, t. 90, p. 315.
- COMBIESCO. — **C. R. Biol.**, 1924, t. 91, p. 734.
- CONDINI. — L'azione dei filtrati batterici nelle affezioni da stafilococco. **Annali d'Igiene**, 1929, fasc. 4, p. 261.
- CONRADI. — D'un arrêt spontané de développ. des bactériidies par auto-intoxication. **Münch. med. woch.**, t. 52, 1905, p. 1761.
- COSTA, BOYER et GUY. — A propos du mécanisme de la vaccinothérapie. Les hyperleucocytoses locales. **C. R. Soc. Biol.**, 1925, t. 93, p. 354.
- DOPTER et SACQUEPEE. — **Précis de bactériologie**. Baillière, Paris, 1933.
- DOX et MAYNARD. — Autolyse des moisissures. **Journal of. Biol. chem.**, 1912, t. 12, p. 227.
- DUMAS (Bernard). — Traitement des infections à germes pyogènes par l'association antivirus-bactériophage. **Thèse**, Paris, 1930.
- DURUY. — Trait. des collections purulentes par la proteinothérapie locale. **Thèse**, Paris, 1929.
- DZERCHGOVSKY, PONOMAREFF et FEIN. — Contribution à l'étude biol. du streptoc. **Travaux du X^e Congrès de bact.**, t. I, 1927, p. 152.
- EBERTH et SASCHINA. — Recherches expérimentales sur l'action des filtrats staphylococciques. **Centralbl. f. Bakt.**, 1926, t. 99, p. 259.
- EIJKMAN. — Produits d'échange thermolabiles comme cause de l'arrêt de développ. des micro-organismes. **Centralbl. f. Bakt.**, 1904.
- EISLER et LEHNDORFF. — Antivirus modifié. **Wiener. Klin. Voch.**, 1927, p. 1050 (an. B. I. P., 1927, p. 919).
- FABIANI (G.) — Influence de la vaccination du milieu et de l'add. d'antivirus sur la croissance d'Achorion Schönleini. **C. R. Soc. Biol.**, 1932, t. 109, p. 403.
- FABIANI (G.). — Nouveaux éléments de différenciation entre le bacille de la peste et le bacille de la pseudo-tuberculose des Rongeurs. **C. R. Soc. Biol.**, 1933, t. 113, p. 1198.
- FABIANI (G.). — Sur la production d'antivirus en milieu minéral. **C. R. Soc. Biol.**, 1934, t. 116, p. 212.
- FABIANI (G.). — Sur le mécanisme de l'action immunisante des antivirus en applications locales. **Soc. de Biol. d'Alger**, 24 mai 1934.
- FAVILLI. — Recherches sur le mécanisme de l'imm. locale. **Soc. Inter. de microb., Bull. Sez. Ital.**, vol. 4, fasc. 12, déc. 1932, p. 627.
- FAVILLI. — Sur l'existence dans les tissus de facteurs capables de modifier la perméabilité cellulaire. Action des antivirus sur l'infection vaccinale du lapin. **Boll. Sez. Ital. Soc. intern. microb.**, 1933, t. 5, p. 32.
- FELETTI. — Action antagoniste des extraits testiculaires et de substances dénommées « antivirus ». **Lo Sperimentale**, 1932, t. 86, p. 301.

- FIGARI et SIVORI. — Spécificité et action désintoxicante des amino-acides. **C. R. Soc. Biol.**, 1933, t. 114, p. 52.
- FINKELSTEIN et TIMOCHINA. — Les caractères des filtrats gonococciques. **Zeitschr. f. Immun.**, 1932, t. 86, p. 46.
- FRIEDLANDER et TOOMEY. — The role of clasmatocytes and connective tissue cells in non specific. local cutaneous immunity to staphylococcus. **Journ. of. expér. med.**, 1928, 47, 663.
- DE FREUDENREICH. — Antagonisme des bactéries et de l'immunité qu'il confère aux milieux de culture. **Ann. Inst. Pasteur**, 1888, p. 200.
- DE FREUDENREICH. — **Annales de micrographie**, 1890, p. 1.
- FRON. — Applicat. gynécol. de la vaccination régionale par la porte d'entrée. **Thèse**, Paris, 1932.
- GATE et PAPACOSTAS. — **Associations microbiennes**. Doin, Paris, 1928.
- GAY et MORRISSON. — Clasmatocytes and resistance to streptoc. infect. **Journal of. infectious diseases**, t. 33, 1923, p. 328.
- GAY (F.-P.). — Local or tissue immunity. **Arch. Path. a Lab. Méd.**, 1926, t. 1, f. 4, p. 590.
- GERLACH et KRALICEK. — Emploi des filtrats des cultures (antivirus de Besredka) dans la médecine vétérinaire. **C. R. Soc. Biol.**, 1927, p. 635.
- GERNEZ. — Inoculation cutanée et défense de l'organisme. **Thèse**, Lille, 1924.
- GIOVARDANI. — **Boll. Sez. Ital. Soc. int. Microb.**, 1930, n° 2.
- GIVAGO. — Immunité locale et vaccination locale d'après Besredka. **C. R. Soc. Biol.**, 1928, p. 180.
- GODKEWITCH. — Modific. du sang des malades atteints d'érysipèle traités par l'Antivirus de Besredka. **C. R. Soc. Biol.**, t. 99, 1928, p. 1198.
- GOLDENBERG et PANISSET. — Contribution à l'étude expérimentale de l'anaphyl. vaccinale. Innoc. des inject. répétées de vaccins microbiens. **C. R. Soc. Biol.**, t. 92, 1925, p. 57.
- GOLDIE. — Absorpt. et destruct. des inhibitrices de filtrats microbiens. **C. R. Soc. Biol.**, p. 762, t. 108, 1931.
- GOLDIE. — Influence des produits strept. sur le bacille dipht. **C. R. Soc. Biol.**, 1932, t. 111, n° 38.
- GOLDIE et M^{lle} WEINBERG. — Effet des filtrats bactériens « in vivo » comparé à leurs caractères « in vitro ». **C. R. Soc. Biol.**, 1932, t. 110, p. 893.
- GOLOVANOFF. — Contribution à l'étude de l'Antivirus cholérique. **C. R. Soc. Biol.**, 1924, t. 91, p. 929.
- GOLOVANOFF. — Spécificité de l'antivirus cholérique. **C. R. Soc. Biol.**, 1924, t. 91, p. 1379.
- GOLOVANOFF. — Contribution à l'étude expérimentale de l'anaphylaxie vaccinale. Innocuité des injections répétées de vaccins microbiens. **C. R. Soc. Biol.**, t. 92, 1925, p. 57.
- GORDON et MAC LEOD. — Inhibition de cultures par les acides aminés. **Journal of Path. and Bact.**, t. 29, janvier 1926, p. 13.
- GOUZARTCHIK et M^{me} GLARNER. — Etude « in vitro » des antivirus. **C. R. Soc. Biol.**, t. 102, 1929, p. 911.
- GOY. — Microbes et vitamines. **An. Inst. Past.** 1925, p. 183.

- GRATIA. — Phagocytose et immunité locale. **C. R. Soc. Biol.**, t. 89, 1923, p. 826.
- GRATIA et RHODES. — Action lytique des staphyl. vivants sur les st. tués. **C. R. Soc. Biol.**, 1924, t. 90, p. 640.
- GRINEFF et TCHOIKO. — Contribution à l'étude des antivir. **C. R. Soc. Biol.**, 1928, p. 1056.
- GRUMBACH. — **Zentralblatt f. Imm.**, vol. 57, 1928, p. 357.
- HAJOS. — Recherches sur l'action empêchante du bouillon après culture. **Centralb. f. Bakt.**, 1922, t. 88, p. 583.
- HASLE. — Antivirus et fièvre typhoïde. **C. R. Soc. Biol.**, 1933, 113, p. 730.
- HAUDUROY. — **Les Ultravirus**. Masson, Paris, 1929.
- D'HERELLE. — **Le Bactériophage**. Masson, Paris, 1927.
- D'HERELLE. — **Soc. de Chir.**, 7 juillet 1933.
- HERTERT et MEYER. — Cutaneous immunization against thé streptoc. of guinea-pig lymphadénitis. **Journ. of Infect. dis.**, 1924, t. 44, p. 489.
- HURI. — L'Antivirus de Besredka dans la prophylaxie et le trait. des brucelloses humaines et caprines. **C. R. Soc. Biol.**, 1933, p. 988.
- HURI. — L'Antivirusthérapie locale suivant la méthode de Besredka dans le traitement des infections intestinales aiguës et chroniques. **C. R. Soc. Biol.**, 1933, t. 113, p. 575.
- ILITCH et REYNALS. — Antivirus staphylo. et divers modes de sa préparation. **C. R. Soc. Biol.**, t. 94, 1926, p. 1176.
- JAUSION. — **Claso-vaccins et clasines**. Editions Babu, Paris, 1932.
- JAUSION et SOLEIL. — Immunothérapie par les filtrats. **Arch. méd. et pharm. milit.**, 1932, n° 3.
- JAUMAIN. — Autolyse microbienne en tubes scellés. **C. R. Soc. Biol.**, t. 87, 1922, p. 790.
- DE JENEY. — Rôle de la peau dans le Hog. choléra du cobaye. **C. R. Soc. Biol.**, 1923, t. 93, p. 921.
- KABETNIKOVA et PODWYSSOTZKAIA. — Antivirus tuberculeux. **C. R. Soc. Biol.**, 1928, t. 99, p. 1113.
- KANDIBA et SADOVSKI. — Sensibilité du chat vis-à-vis du streptoc. ; immunité locale. **C. R. Soc. Biol.**, t. 100, 1929, p. 563.
- KANDIBA et SADOVSKI. — Contribution à l'antivirus, immunisation locale du poulain vis-à-vis du strepto. **Ann. Inst. Pasteur**, t. 43, 1929, p. 1637.
- KAPLAN et KABETNIKOVA. — Antivirusthérapie dans le lupus. **C. R. Soc. Biol.**, t. 102, 1929, p. 276.
- KATSUNUMA. — Cellules réticulo-endothéliales et immunité locale. **C. R. Soc. Biol.**, t. 91, 1924, p. 1401.
- KEPINOW. — Immunité non spécifique. Action immunisante des filtrats bactériens non spécifiques sur l'infection cholérique. **C. R. Soc. Biol.**, 91, 1924, p. 244.
- KERMANN et SCHRIRO. — Le soi-disant antivirus de Besredka est-il spécif. et atoxique. **Zeitschr. f. immunisaetsf**, t. 40, 1929, p. 451.
- KISSINE et BAZILEWSKAIA. — Du mécanisme de l'immunité de l'œil. Spécificité des antivirus et leur mode d'action. **C. R. Soc. Biol.**, t. 99, 1928, p. 1287.
- KITAURA. — Emploi intrapéritonéal de l'Antivirus. **Journ. Orient. Med.**, 1931 (an. B. I. P., 1931, p. 1116).

- KLUKHINE. — De l'Immunité locale et de son mécanisme. **C. R. Soc. Biol.**, t. 96, 1927, p. 35.
- KOLLATH et HERFRATH. — Nature de l'immunisation cutanée contre l'infection staphyloc. chez le lapin. **Centralb. f. Bakter.**, t. 106, 1928, p. 120.
- KOPĄCZWESKY. — Conditions physico-chimiques de la vitalité microbienne. **C. R. Ac. Sc.**, 10 déc. 1923, t. 177, p. 1336.
- KOSMODIEMIANSKY et PANINA. — De l'immunis. locale contre l'infection staphyloc. **Journal bactériol. russe** (an. B. I. P., 1926, p. 183).
- KOSTROMINE. — Pouvoir immunisant du « deutoplasme » bactérien. **Journ. de microb.**, 1927, t. 4, p. 284 (an. B. I. P., p. 185, 1928).
- KRAUS et IMAI. — De l'immunisation active au moyen des cultures filtrées atoxiques. **Wiener Klin. Woch.**, 1925, n° 14 (an. B. I. P., 1925, p. 815).
- LAMARE, LARGET et MOREAU. — Vaccination locale par filtrats avant et pendant les opérations portant sur le vagin. **Bulletin Médical**, janvier 1929, p. 69.
- LAVAL. — Contribution à l'étude des antiviruses « in vitro » **C. R. Soc. Biol.**, t. 98, 1928, p. 7.
- LE BOURDELLES ET SEDAILLAN. — **Précis d'immunologie**. Doin, Paris, 1930.
- LECOQ, LAMARE et LARGET. — Technique de prépar. d'un savon-bouillon-vaccin. **C. R. Soc. Biol.**, t. 106, 1931, p. 437.
- LEHNDORFF et BRUMLIK. — Etudes sur l'Antivirus. **Wiener. Klin. Woch.**, 14 avril 1927, p. 483.
- LIVIETARO et VAGLIANO. — L'antivirus typhique. **Presse Méd.**, 20 janvier 1932, p. 105.
- LOUROS et GAESSLER. — Recherches expérimentales sur l'existence de l'antivirus streptococcique. **Centralbl. f. Bakter.**, t. 104, 1927, p. 356.
- MAEJI. — Antivirus pneumococcique. **Actæ Scholæ, med. Univers, Kiôtœnsis**, t. XII, f. 4, mars 1930 (an. B. I. P., 1930, p. 371).
- MAEJI. — Antivirus pneumococcique, expériences sur souris et cobayes. **Zeitschr. f. Immunitätsf.**, t. 65, 1930, p. 35.
- MALLORY et MARBLE. — Local immunisation of Robbits, to cutaneous infection with staphylococcus aureus. **Journ. of. Exp. Med.**, 1925, p. 465.
- MANTEUFEL. — Recherches sur les autotoxines et leur rôle empêchant pour le développement des cultures microbiennes. **Berlin. Klin. Woch.**, 1906, p. 313.
- MARCOVITCH. — Espérienze di immunita locale con antivirus tuberculare. « **Minerva Médica** », 1931, t. 22, p. 193.
- MATWEJEWSKY. — Nature des Antivirus. **Centralbl. f. Bakt.**, 1929, t. 112, p. 465.
- MERTEN et CESTERLIN. — Antivirus treatment of malig. œdéma infections. **Annals of Surgery**, Janvier 1932, p. 101.
- METALNIKOV (S.) et TOURNANOFF (K.). — La phagocytose et les réactions de cellules dans l'immunité locale. **Ann. Inst. Pasteur**, 1925, t. 39, p. 22.
- METALNIKOV. — **Rôle du système nerveux dans l'immunité**. Masson, Paris, 1934.

- MEYER. — **Journal of infect. dis.**, 1929, t. 44, p. 489.
- MEYER et BATCHELDER. — Immunisation locale des cobayes vis-à-vis de l'infection cutanée par une pasteurella isolée chez les rats sauvages. **Proc. Soc. exp. biol. and. Med.**, 1926, t. 23, p. 730.
- MILLER. — Recherche sur l'immunité dite locale dans l'infection staphyloc. et streptoc. expérimentale de la peau. **Zeitschr. f. Hyg**, 1927, 107, p. 253.
- MISIEWICZ. — Antivirus staphyl. et streptococ. incorporés dans la tuberculine à l'œuf. **C. R. Soc. Biol.**, 1928, 99, p. 103.
- MURAO. — Sur l'Antivirus du bacille de Welch Fraenkel. **Nagasaki Igol. Zess.**, 1933, p. 922 (an. B. I. P., 1934, p. 461).
- NAKAGAWA. — Antivirusthérapie et anesthésie locale. **Ann. Inst. Pasteur**, 1928, p. 196.
- NINNI et MOLINARI. — L'Aspecificità del método vaccinale curativo coi filtrati batterici. **Annali d'Igiene**, 1928, t. 38.
- NINNI et MOLINARI. — Atténuation de l'efficacité des antivirus par les milieux glucoses et les filtrations fréquemment répétées. **Giorn. di Batt. et Immun.**, mars 1931, t. 6, p. 234.
- OESTERLIN. — Experimental Studies With Pyocyaneus filtrates. **Journ. of Immunol.**, 1929, t. 16, p. 359.
- OHBA et TAKEKAWA. — Contributions à l'étude du mode d'action des antivirus Besredka. **C. R. Soc. Biologie**, 1930, t. 103, p. 1069.
- OKISCHIO. — De l'antivirus pneumococcique et de son action sur la virulence du pneumocoque. **Ann. Inst. Pasteur**, 1932, t. 48, p. 344.
- PALINACCI. — Contribution à l'étude des propriétés antimicrobiennes des lysats filtrats obtenus à partir de cultures liquides de bacilles pyocyaniques et pneumo-bacilles de Friedlander. **Thèse**, Bordeaux, 1932-33.
- PANISSET et GOLDENBERG. — Contribution à l'étude de l'imm. locale. **Soc. de Path. comp.**, 12 janvier 1926.
- PARAF, CHATRON et ABAZA. — Néphrite aiguë consécutive à l'injection d'un vaccin polymicrobien. **B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris**, 7 juillet 1933, t. 24, p. 973.
- PINOY et LANTZ. — Culture de diverses bactéries pathogènes en milieu minéral. **C. R. Soc. Biol.**, 1933, t. 113, p. 1446.
- POLEFF. — Des voies nouvelles dans l'étude de l'immunité de l'œil. **Journ. ophthalm. russe**, 1925, p. 845 (an. B. I. P., 1926, p. 185).
- POLEFF. — Action de l'adrénaline au cours de la vaccination locale de l'œil. **C. R. Soc. Biol.**, 1931, t. 106, p. 431.
- REMLINGER et NOURI. — Les géloses dites vaccinées. **C. R. Soc. Biol.**, 1908, t. 65, p. 361.
- RENAUX. — Le problème de l'imm. locale. **Bruxelles Méd.**, 1928, p. 1433.
- RENAUX. — Immunité locale. **Confér. du Lab. de Micro. de la F. de Pharmacie de Nancy**, 1934, fasc. 6.
- REYMOND. — Etude biologique des intradermo-réactions à la streptotoxine. **Annales de dermatologie et Syphiligraphie**, t. 3, n° 10, oct. 1932.
- RIVALIER. — Rech. sur l'imm. locale cutanée vis-à-vis du streptoc. chez le lapin. **C. R. Soc. Biol.**, 1923, t. 89, p. 711.
- RIVERS et TILLET. — Local passive immunity in the skin of Rabbits to infection with a filtrable virus and hémolytic streptoc. **Journ. of Exp. Med.** 1925, p. 185.

- ROSENTHAL (P.). — Association antivirus-bactériophage. **C. R. Soc. Biologie**, 1929, t. 102, p. 734.
- ROSENTHAL (E.) et PATAI. — Pouvoir protéolytique des cultures **Centraibl. f. Bakt**, 1914, t. 73, p. 406.
- RUTKOWSKI. — De l'immunité locale des articulations au moyen de l'antivirus staphyloc. et streptococcique. **C. R. Soc. Biol.**, 1927, t. 96, p. 319.
- SAGASTUME et SOLARI. — Etude biochimique sur les antivirus. **Semana Médica**, sept. 1931, p. 917.
- SBARSKY et JERMOLJENA. — Influence de quelques acides aminés sur l'action de la toxine tétanique. **Biochem. Zeitsch.**, 1927, p. 180.
- SCHWARZ. — Immunità locale e infezione difterica cutanea sperimentale. **Bollet. dell'Istituto sieroter milanese**, février 1929, f. 11.
- SCHWEINBURG. — Expériences pour expliquer l'action des antivirus. **C. R. Soc. Biol.**, 1928, p. 1056.
- SERAGENT (André). — Facteurs de croissance des microbes. **Thèse**, Paris, 1928.
- SEZARY. — La protéinothérapie locale des collections purulentes. **Revue critique Pathol. Thérap.**, avril 1930, t. 3, p. 357.
- SILVA. — L'effet de certains antivirus sur le processus infectieux. **Boll. Istit. sieroterap. Milan.**, juillet 1930, t. 9, p. 36.
- SOKOLOFF et LOKHOFF. — Vaccination antistaphyloc. par la bouche et au moyen des pansements. **Arch. Sc. Biol.**, 1925, t. 25, p. 271.
- SPASSKY. — Etude expérimentale de l'action de l'Antivirus dans l'œil. **Journ. Ophthalmo. russe**, 1927, t. 6, p. 880 (an. B. I. P., 1928, p. 1063).
- TOOMEY et FRIEDLANDER. — Further experiences with non-specific local cutaneous immunity to staphylococcus aureus. **Journ. Exp. Méd.**, mars 1931, t. 53, p. 363.
- TSUDA et SHIMUZU. — Présence des bacilles de Weich-Fraënkel dans l'appendicite et l'effet curatif de l'antivirus spécifique. **C. R. Soc. Biol.**, 1932, t. 110, p. 338.
- TURRO et DOMINGO. — Les anticorps locaux dans les immunités locales. **C. R. Soc. Biol.**, 1923, t. 88, p. 410.
- TZEKHOVITZER, GOLDENBERG, TSOUVERKALOV. — Milieux vaccinés et antivirus. **C. R. Soc. Biol.**, 1928, t. 98, p. 357.
- TZEKHOVITZER, GOLDENBERG, TSOUVERKALOV. — Contribution à l'étude des antivirus in vitro. **C. R. Soc. Biol.**, 1928, t. 98, p. 428.
- UBERTINI. — **Soc. Méd. Chir. Bresciana**, 18 mars 1938 (cité par Bonnaño, loc. cit.).
- URBAIN. — Le rôle de la peau dans l'infection et l'immunité. **Etudes sur la chimie physiologique de la peau**. A Legrand, Paris, 1928.
- VANSTEEBERGE. — L'autolyse de la levure et l'influence de ses produits de protéolyse sur le développ. de la levure. **Ann. Inst. Pasteur**, 1928, p. 601.
- VINCENT. — **C. R. Soc. Biol.**, juillet 1892.
- WASSILIEVA, ZMIGRODSKY et MARCHOVA. — Traitement de l'érysipèle par l'antivirus Besredka. **C. R. Soc. Biol.**, 1928, t. 98, p. 212.
- WEINBERG, PREVOT et GOY. — Flocculation des sérums agglutinants par les filtrats de cultures microbiennes. **C. R. Biol.**, 1924, t. 90, p. 329.

- WYON et MAC LEOD. — Acides aminés arrêtant la croissance des bactéries. **Journ. of. Hyg.**, 1923, t. 21, p. 376.
- ZEEUW (DE). — Nature de l'antivirus de Besredka. **Th. Méd. vét.**, Utrecht, 1932 (an. B. I. P., 1934, p. 460).
- ZOELLER. — Les cult. cumulatives. L'altéro-toxine strepto-staphyl. Les altéro-filtrats. **C. R. Soc. Biol.**, 1925, t. 92, p. 686.
- ZOELLER. — Contribution à l'étude des milieux vaccinés. **C. R. Soc. Biol.**, 1921, t. 84, p. 122.
- ZOELLER. — Les milieux de culture vaccinés. **Journ. de Phys. et Path. générale**, 1924, t. 22, p. 361.
-

Table des Matières

Introduction	7
---------------------------	---

PREMIERE PARTIE

La théorie de Besredka sur les antivirus	11
1. Caractères in vitro.....	14
2. Caractères in vivo.....	15
Les propriétés	15
Leur mécanisme	16

DEUXIEME PARTIE

Propriétés générales des antivirus	19
Chapitre I. — Préparation	21
1. Les microbes	21
2. Les milieux de culture	22
3. Le temps	24
4. Les procédés employés pour supprimer les microbes.....	24
5. Les techniques spéciales.....	26
Chapitre II. — Propriétés in vitro	27
1. Résistance des antivirus	28
2. Propriétés antigènes	29
3. Action sur les propriétés des microbes.....	29
4. Action inhibitrice	31

Chapitre III. — Antivirus et Immunité.....	39
A. Le fait de l'immunité.....	41
B. Etude analytique des modalités de l'immunité.....	47
1. Voies d'application	47
2. Résultats	51
3. Le facteur temps	56
4. Comparaison avec l'immunité obtenue par les autres produits microbiens	57
5. Spécificité de cette immunité.....	60
6. Facteurs qui la font varier.....	63
C. Mécanisme de l'immunité.....	67
1. Le facteur local.....	68
2. Le mécanisme général cellulaire. Les globules blancs..	79
3. Le mécanisme général humoral. Les anticorps.....	81
D. Nature de l'immunité.....	83
Chapitre IV. — Nature des antivirus.....	87
1. Modifications physico-chimiques	88
2. Les deux hypothèses.....	92
3. Epuisement du milieu.....	93
4. Apparition de substances nouvelles.....	95
5. Essai de synthèse	99
Chapitre V. — Rapports avec les autres produits de lyse microbienne.	101
1. Bactériophage	101
2. Autolyse et hétérolyse	107
Chapitre VI. — Rapports avec les milieux vaccinés solides.....	109
1. Les faits identiques.....	109
2. Les différences	112
3. Conclusion	113

TROISIEME PARTIE

Etude particulière de quelques antivirus.....	115
Antivirus pyocyanique	118
Antivirus tuberculeux	120
Tableaux représentant le pouvoir inhibiteur des antivirus.....	121

QUATRIEME PARTIE

Applications	127
Chapitre I. — Applications à la technique bactériologique	129
1. Intérêt des antivirus	129
2. Limites de leur emploi	132
Chapitre II. — Applications thérapeutiques	133
1. Conditions générales de leur action	133
2. Résultats	137
3. Mécanisme	139
4. Indications	139
5. Place de l'antivirusthérapie dans la thérapeutique anti-infectieuse	141
Conclusions	143
Bibliographie	145

Vu :

Le Président de Thèse,
PINOY.

Vu :

Le Doyen,
LEBLANC.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 8 juin 1934.

Le Recteur,
HARDY.

